

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Evolución cognitiva y calidad de vida tras la erradicación del
virus de la hepatitis C – Estudio ECOVIC**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Luis Ibáñez Samaniego

DIRECTORES

Rafael Bañares Cañizares
Rita García Martínez

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

EVOLUCIÓN COGNITIVA Y CALIDAD DE VIDA TRAS LA ERRADICACIÓN DEL
VIRUS DE LA HEPATITIS C – ESTUDIO ECOVIC.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Luis Ibáñez Samaniego

DIRECTOR

Rafael Bañares Cañizares
Rita García Martínez

TUTOR Y DIRECTOR

Dr. Rafael Bañares Cañizares

Jefe de Servicio de Medicina del Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

Catedrático de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (Madrid).

DIRECTORA

Dra. Rita García Martínez

Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

Profesor asociado Ciencias de la Salud, Universidad Complutense de Madrid (Madrid).

AUTOR

Luis Ibáñez Samaniego

Médico Adjunto del Servicio de Medicina del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Gregorio Marañón.

“Cada persona brilla con luz propia entre todas las demás.

No hay dos fuegos iguales...

Algunos fuegos, fuegos bobos, no alumbran ni queman;

pero otros arden la vida con tantas ganas

que no se puede mirarlos sin parpadear,

y quien se acerca, se enciende.”

El libro de los abrazos.

Eduardo Galeano.

A mi familia.

AGRADECIMIENTOS

El camino que me ha conducido hasta aquí ha sido largo y sinuoso pero repleto de momentos excelentes. Es por ello por lo que quiero aprovechar esta oportunidad para mostrar mi gratitud a todas aquellas personas que me han acompañado en el camino y que han contribuido al desarrollo de esta tesis.

A todos ellos, GRACIAS.

A la Dra. Rita García, directora de esta tesis, por su ilusión, su tiempo, su rigor científico y por el empeño puesto para que esta tesis viera la luz. Gracias por tu escucha, tu respeto y tu orientación.

Al Dr. Rafael Bañares, tutor y director de esta tesis, jefe, mentor y, ante todo, amigo. Gracias por enseñarme que el ejercicio de la Medicina es incompleto si no se acompaña de Investigación y Docencia. Gracias por tu confianza, por tu ayuda, por enseñarme a ver más allá y, sobre todo, gracias por tu constante inspiración.

A Lucía Cabrero, neuropsicóloga cuyo esfuerzo inquebrantable y rigor han contribuido al desarrollo de esta tesis. A las doctoras Lola Pérez Valderas, Adriana Ahumada y Laura Márquez por cuidar de los pacientes que han participado en esta tesis. A Seila García y Cristina Navarrete por su importante colaboración. A Marta Rapado por su consejo experto.

A todos mis compañeros y amigos del Servicio de Medicina del Aparato Digestivo del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, en especial a las doctoras María Vega Catalina, Magdalena Salcedo y Diego Rincón, por enseñarme a ser

Médico y por demostrarme que, incluso en los momentos más oscuros, hay que esforzarse por alcanzar la Excelencia.

A los pacientes que sufren las enfermedades hepáticas, especialmente, a los que han participado en esta tesis. De ellos aprendemos y a ellos se lo debemos.

A mis padres, María Pilar y José Antonio, por su constante dedicación y por enseñarme el verdadero valor del esfuerzo y el respeto al trabajo. A mi hermano Víctor, por su paciencia infinita.

A Natalia, por el tiempo robado a nuestro precioso viaje vital, por comprenderme, quererme y apoyarme sin condiciones. A mi hija Valeria que llegó casi al final de este camino para hacerme feliz. A vosotras va dedicada esta tesis.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I.	RESUMEN	15
II.	INTRODUCCIÓN	23
1.	Alteración neurocognitiva de los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada.....	26
2.	Alteración neurocognitiva de los pacientes infectados por el VHC sin enfermedad hepática crónica avanzada.....	28
3.	Mecanismos de daño cerebral inducidos por el VHC.....	35
4.	Efecto de la erradicación del VHC sobre la función cognitiva.....	39
5.	Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes infectados por el VHC...	43
III.	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	47
1.	Justificación.....	49
2.	Hipótesis.....	53
IV.	OBJETIVOS.....	55
V.	PACIENTES Y MÉTODOS.....	59
1.	Diseño del estudio.....	61
2.	Definición de la población del estudio.....	61
3.	Procedimientos del estudio e instrumentos de medida	
i.	Evaluación clínica.....	63
ii.	Evaluación del grado de lesión hepática.....	64
iii.	Muestras biológicas.....	65
iv.	Evaluación neurocognitiva.....	66
v.	Evaluación del estado de ánimo.....	72
vi.	Evaluación del funcionamiento.....	73
vii.	Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud.....	73
4.	Esquema del estudio.....	75
5.	Cálculo del tamaño muestral.....	76
6.	Análisis estadístico.....	77
7.	Consideraciones éticas.....	78

VI.	RESULTADOS.....	79
1.	Características de los pacientes incluidos.....	81
2.	Objetivo 1A. Describir la función cognitiva los pacientes infectados por el VHC de acuerdo con el grado de lesión hepática y su evolución tras la erradicación del VHC.....	88
3.	Objetivo 1B. Describir el estado de ánimo y el funcionamiento en pacientes con VHC de acuerdo con el grado de lesión hepática y su evolución tras la erradicación del VHC	97
4.	Objetivo 1C. Describir la calidad de vida basal de los pacientes con VHC de acuerdo con el grado de lesión hepática y su evolución tras la erradicación del VHC	100
5.	Objetivo 2A. Identificar los factores relacionados con la presencia de disfunción cognitiva en pacientes con infección por VHC antes y después de la erradicación	103
6.	Objetivo 2B. Identificar los factores relacionados con los cambios neurocognitivos tras la erradicación del VHC.....	106
VII.	DISCUSIÓN.....	107
VIII.	CONCLUSIONES.....	135
IX.	BIBLIOGRAFÍA.....	139
X.	LISTADO DE ABREVIATURAS.....	163
XI.	RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS.....	169
XII.	GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	175
XIII.	ANEXOS.....	179
1.	Financiación obtenida para el desarrollo de la tesis.....	181
2.	Comunicaciones y publicaciones relacionadas con el tema de investigación.....	183
3.	Hoja de información al paciente y consentimiento informado.....	185
4.	Dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica.....	191

I. RESUMEN

Título: Evolución cognitiva y calidad de vida tras la erradicación del VHC – Estudio ECOVIC.

INTRODUCCIÓN

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) altera el funcionamiento cognitivo de algunos pacientes asociándose a una disminución de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y del funcionamiento. El efecto que el VHC tiene sobre el cerebro obedece a mecanismos fisiopatológicos diferentes según la fase de la enfermedad. En la fase previa al desarrollo de cirrosis predomina un efecto directo del VHC sobre el cerebro mientras que, en la fase de cirrosis, la insuficiencia hepática causa la disfunción cerebral. Se desconoce la forma en que ambas alteraciones interaccionan entre sí en los pacientes con enfermedad hepática avanzada así como el efecto que la erradicación del VHC con los nuevos antivirales pudiera tener sobre la función cognitiva y sobre la CVRS.

OBJETIVOS

1. Describir la función cognitiva, el estado de ánimo, el funcionamiento y la CVRS de acuerdo con el grado de lesión hepática y su evolución tras la erradicación del virus.
2. Identificar los factores relacionados con la presencia de disfunción cognitiva en pacientes con infección por el VHC antes y después de la erradicación.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo que ha incluido de forma consecutiva a 152 pacientes monoinfectados por el VHC (51 pacientes con cirrosis y 101 sin cirrosis) y 15 individuos sanos a los que se ha realizado una extensa evaluación clínica, bioquímica, de la función cognitiva (función visuoespacial, función motora,

atención, función ejecutiva, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria y aprendizaje y rendimiento cognitivo global), la CVRS (cuestionarios SF-36, CLDQ y CLDQ-VHC), el estado de ánimo (escala HADS) y el funcionamiento (escala FAST) antes de iniciar el tratamiento antiviral y a las 12 y 48 semanas de haberlo completado. Se analizaron los resultados en función de la presencia de cirrosis. Se realizaron comparaciones inter-grupo (cirrosis vs no cirrosis) en cada visita (t de student o Chi cuadrado) o intragrupo a lo largo del tiempo (ANOVA de medidas repetidas). Las variables relacionadas con la presencia basal o la persistencia final de deterioro cognitivo se analizaron mediante modelos multivariantes de regresión lineal o logística.

RESULTADOS

El 23% (15.8% de los pacientes sin cirrosis y 37.3% de los pacientes cirróticos) de los pacientes incluidos presentaron deterioro cognitivo basal cuya presencia se relacionó con la hipertensión arterial (HTA) (OR 3.65), haber presentado encefalopatía hepática previamente (OR 23.2), la puntuación HADS-ansiedad (OR 1.19) y los años de educación (OR 0.78). Comparado con los pacientes sin cirrosis, los pacientes cirróticos presentaron basalmente peor estado de ánimo [HADS-depresión: 5.9 (4.4) vs. 3.6 (3.2) puntos; $p=0.005$] y del funcionamiento [15.1 (11,7) vs. 9.3 (7.9) puntos; $p=0.002$] así como una peor CVRS (SF-36-Físico: 42.4 (10.8) vs 48.2 (8.7) puntos; $p=0.002$. CLDQ: 4.6 (1.2) vs 5.3 (1.1) puntos; $p=0.001$. CLDQ-VHC: 4.9 (1.2) vs 5.5 (0.9) puntos; $p=0.031$). La erradicación del VHC se asoció a una mejoría del rendimiento cognitivo global en todos los pacientes siendo el efecto beneficioso mayor en los pacientes con deterioro cognitivo leve basal y en los de edad más avanzada. La persistencia de deterioro cognitivo al final del seguimiento fue del 11.9% (6.7% de los

pacientes sin cirrosis y 22.7% de los pacientes cirróticos) cuya presencia se relacionó con la cirrosis (OR 3.9), la HTA (OR 4.7) y la puntuación de HADS-ansiedad (OR=1.3). Así mismo la erradicación del VHC mejoró la ansiedad, el funcionamiento y la CVRS de los pacientes sin cirrosis y la depresión y la CVRS de los pacientes cirróticos.

CONCLUSIONES

La infección por el VHC provoca un deterioro de la función cognitiva en una proporción importante de los pacientes infectados que es tanto mayor cuanto más avanzada sea la enfermedad hepática. La erradicación del VHC se asocia a una mejoría del rendimiento cognitivo tanto en pacientes con cirrosis como sin cirrosis, especialmente en los pacientes que basalmente presentaban deterioro cognitivo leve. El beneficio de la erradicación del VHC se extiende también a la calidad de vida relacionada con la salud, al funcionamiento y al estado de ánimo de los pacientes infectados. Tras la erradicación del VHC, los pacientes sin cirrosis presentan una situación cognitiva similar a la esperable por su edad y nivel educativo. Sin embargo, y a pesar de la mejoría observada, existe un porcentaje de pacientes con cirrosis que continúan presentando deterioro cognitivo a pesar de la eliminación de la replicación viral, al menos a corto plazo.

Title: Cognitive function and quality of life after hepatitis C eradication – ECOVIC study.

INTRODUCTION

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection influences cognitive function in some patients which is associated with a decrease in health-related quality of life (HRQoL) and functioning. According to the stage of liver disease, two different pathophysiological mechanisms are involved in cognitive impairment (CI). Before the development of cirrhosis, a direct neuropathic effect of the HCV prevails, while in the cirrhotic stage liver failure is the main driver of cognitive dysfunction. The way that both mechanisms interplay in patients with advanced liver disease is unknown, as well as the effect that viral eradication with the new direct antiviral agents (DAA) may have on cognitive function and HRQoL.

ENDPOINTS

1. To describe cognitive function, mood, functioning and HRQoL according to the stage of liver disease at baseline and after viral eradication.
2. To identify characteristics related to the presence of CI at baseline and after HCV eradication.

PATIENTS AND METHODS

This is a prospective study that recruited 152 consecutive HCV mono-infected patients (51 cirrhotic and 101 non-cirrhotic patients) and 15 healthy controls. A comprehensive evaluation was performed at baseline, 12 and 48 weeks after end of treatment that included: clinical, biochemical, cognitive (visuospatial and motor functions, attention, executive function, processing speed, working memory, learning and overall cognitive ability), HRQoL (SF-36, CLDQ, CLDQ-VHC questionnaires), mood (HADS) and functioning (FAST scale) evaluation. Data

were analysed taking into account the presence of cirrhosis. Between groups (Student T test or Chi squared test) and intra-group (repeated measures ANOVA) comparisons were performed. Logistic or lineal multivariate regression models were used to identify predictors of baseline / end of treatment CI.

RESULTS

Twenty-three percent of the patients (15.8% of non-cirrhotic and 37.3% of cirrhotic) presented CI at baseline that was associated with hypertension (OR 3.65), previous hepatic encephalopathy (OR 23.2), HADS-anxiety scale (OR 1.19) and years of education (OR 0.78). Compared with non-cirrhotic patients, cirrhotic patients presented at baseline worse functioning [15.1 (11,7) vs. 9.3 (7.9) points; $p=0.002$], depression [HADS-depression: 5.9 (4.4) vs. 3.6 (3.2) points; $p=0.005$] and HRQoL (SF-36-Physical: 42.4 (10.8) vs 48.2 (8.7 points); $p=0.002$. CLDQ: 4.6 (1.2) vs 5.3 (1.1) points; $p=0.001$. CLDQ-HCV: 4.9 (1.2) vs 5.5 (0.9) points; $p=0.031$). HCV eradication was associated to an improvement of cognitive ability in all patients, which was higher in older patients with baseline CI. Persistence of CI at the end of follow up was observed in 11.9% of patients (6.7% of non-cirrhotic and 22.7% of cirrhotic) that was associated with the presence of cirrhosis (OR 3.9), hypertension (OR 4.7) and HADS-anxiety scale (OR=1.3). HCV eradication also improved anxiety, functioning and HRQoL in non-cirrhotic patients and depression and HRQoL in cirrhotic patients.

CONCLUSIONS

HCV infection is frequently associated with cognitive impairment which increases along with the stage of the disease. HCV eradication improves cognitive function in both cirrhotic and non-cirrhotic, especially the older patients and those who presented baseline CI. Benefit from viral eradication extends to HRQoL,

functioning and mood. After HCV eradication, non-cirrhotic patients present a cognitive function similar to the expected by their age and education. However, there is a proportion of cirrhotic patients in which CI persists despite viral eradication, at least at short-term.

II. INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en el mundo. Se estima que aproximadamente el 1.0% de la población presenta una infección crónica por el virus, lo que equivale aproximadamente a 71 millones de personas infectadas en el mundo. En el año 2015, la prevalencia en España se estimó en el 0.8% de la población, aproximadamente 386.000 personas [1].

Tras el contagio por el VHC, la infección persiste en forma de hepatitis crónica en aproximadamente el 50-85% de los pacientes. Los pacientes con hepatitis crónica tienen un riesgo de progresión a cirrosis del 5-30% en los siguientes 20-30 años. En España, la infección por VHC se sitúa entre las principales causas de enfermedad hepática crónica y de indicación de trasplante hepático [2].

A pesar de lo anterior, con frecuencia el paciente desconoce estar infectado por el VHC. Esto se debe a que en las fases iniciales de la enfermedad (previamente al desarrollo de cirrosis) los pacientes refieren síntomas físicos (dolor músculo-esquelético, dolor abdominal) o quejas cognitivas (falta de vitalidad, dificultad para concentrarse, pérdida de memoria) que no son atribuidos a la infección por el VHC.

Sin embargo, a medida que avanza la inflamación y la insuficiencia hepática se afectan otros órganos como el riñón, el corazón y el cerebro [3–7]. En el caso del cerebro de los pacientes infectados por el VHC se han descrito

dos tipos de alteraciones, la observada en pacientes con hepatitis crónica sin cirrosis que estaría supuestamente mediada por la propia infección por el VHC, frente a la observada en los pacientes con cirrosis que estaría, además, relacionada con la presencia de insuficiencia hepática.

1. ALTERACIÓN NEUROCOGNITIVA EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA.

La encefalopatía hepática (EH) es la manifestación más característica de la afectación del sistema nervioso central (SNC) en las enfermedades hepáticas y aparece como consecuencia de la progresión hacia cirrosis, hipertensión portal e insuficiencia hepática. Cuando los síntomas de la EH son manifiestos, el paciente presenta un cuadro clínico progresivo y recuperable con un amplio espectro de presentación clínica que abarca desde cambios sutiles en la personalidad, pasando por la desorientación evidente hasta la confusión y el coma [8]. El desarrollo de EH se ha asociado a un menor rendimiento cognitivo y a un menor tamaño del volumen cerebral tras el trasplante hepático que persiste hasta un año después del mismo [9]. Estos hallazgos indicarían que el desarrollo de esta descompensación de la enfermedad hepática es capaz de producir una alteración irreversible del funcionamiento cognitivo.

Algunos pacientes con cirrosis hepática descompensada pueden desarrollar un tipo de afectación del SNC conocida como degeneración hepatocerebral crónica adquirida cuya característica principal es el desarrollo de

alteraciones motoras (ataxia, parkinsonismo, disartria...). El cuadro clínico es muy similar al observado en la enfermedad de Wilson [10]. La fisiopatología de esta enfermedad se ha relacionado con la toxicidad producida por la acumulación de manganeso en los ganglios basales del cerebro. Si bien los síntomas motores son los más evidentes, la presencia de alteración de otras funciones cognitivas, como la atención, es habitual [11].

Sin embargo, los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada compensada también pueden presentar cambios cognitivos que no son tan evidentes clínicamente pero que tienen un impacto negativo en el funcionamiento diario. Esta condición se ha denominado encefalopatía hepática mínima (EHM) y junto con la encefalopatía hepática grado I componen lo que se conoce como encefalopatía hepática encubierta [12]. La EHM está presente en el 20-80% de los pacientes con cirrosis y se ha asociado con mayor riesgo de presentar caídas accidentales, accidentes de tráfico así como un mayor riesgo de desarrollo de EH manifiesta [13,14]. Los pacientes con EHM presentan déficits en atención, percepción visuoespacial, velocidad psicomotora y percepción visual [15].

Para la evaluación de la EHM es necesario realizar pruebas neurocognitivas (test psicométricos como la prueba PHES o test computarizados como el ICT, la prueba Stroop o el test SCAN) o neurofisiológicas (frecuencia crítica del parpadeo, electroencefalograma). Para el diagnóstico se recomienda disponer de al menos dos de las estrategias validadas: PHES y un test

computarizado o neurofisiológico. En todo caso, se recomienda que el explorador esté familiarizado en la realización de dichos test y que disponga de datos de referencia normativos [12,16].

Sin embargo, la EH no es específica de la infección por el VHC ya que puede aparecer en pacientes con enfermedad hepática de cualquier etiología siendo en este caso necesario la presencia de una condición hepática predisponente (insuficiencia hepática de cualquier causa y/o colaterales portosistémicas que impidan el aclaramiento de la sangre del territorio venoso portal en el hígado).

2. ALTERACIÓN NEUROCOGNITIVA DE LOS PACIENTES INFECTADOS POR EL VHC SIN ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA.

La infección crónica por el VHC se ha relacionado con numerosas manifestaciones extrahepáticas (inmunológicas, metabólicas, linfoproliferativas, cardiovasculares, cognitivas...). Si bien los mecanismos fisiopatológicos por los que se producen no se conocen en todos los casos, se ha estimado que hasta el 38% de los pacientes con hepatitis crónica podrían presentarlas [17]. Las manifestaciones extrahepáticas más frecuentes y mejor conocidas son la que tienen una naturaleza inmunológica como la crioglobulinemia o los trastornos autoinmunes. Por el contrario, existen otras enfermedades relacionadas con la infección por VHC, como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o la enfermedad

aterosclerótica, en las que es difícil determinar cuál es la contribución del VHC por ser entidades de fisiopatología multifactorial [18].

Aproximadamente la mitad de los pacientes infectados crónicamente por el VHC refieren presentar dificultades cognitivas incluso en las fases iniciales de la enfermedad. Las quejas cognitivas incluyen dificultad para concentrarse, falta de memoria o de vitalidad [19]. Estas quejas junto con la alteración del estado del ánimo producen una alteración profunda en el funcionamiento físico y social de los pacientes que influye negativamente sobre la calidad de vida [20].

Partiendo de estas premisas, Forton y colaboradores desarrollaron un estudio cuyo objetivo era demostrar si la infección por VHC era capaz de producir alteraciones cerebrales [21]. Para demostrarlo se estudió el metabolismo cerebral mediante resonancia magnética cerebral con espectroscopia (MRS) en 30 pacientes infectados por VHC sin fibrosis hepática significativa que se comparó con el de 12 pacientes con infección por virus de la hepatitis B y el de 29 controles sanos. La MRS cerebral evaluó la ratio colina/creatinina (Cho/Cr) y N-acetilaspartato/creatinina (NAA/Cr) en 3 posiciones distintas del cerebro: ganglios de la base, sustancia blanca a nivel del centro semioval y sustancia gris occipital. No hubo diferencias en las ratios metabólicas en la sustancia gris entre pacientes infectados por el VHC frente a los infectados por el virus de la hepatitis B y los controles sanos. Sin embargo, la ratio Cho/Cr fue significativamente mayor en el grupo de pacientes infectados por el VHC tanto en la sustancia blanca como en los ganglios de la base. Estas diferencias no se asociaron con

otros factores relevantes como el abuso previo de drogas por vía intravenosa, el nivel de transaminasas, el genotipo viral ni el grado de lesión histológica. Este estudio fue el primero en demostrar la presencia de una alteración biológica del SNC en los pacientes infectados por el VHC sin cirrosis ni hipertensión portal y, por lo tanto, no atribuible a la presencia de EHM o insuficiencia hepática. Poco tiempo después, el mismo grupo demostró que los pacientes con hepatitis crónica por el VHC sin fibrosis puntuaban peor en los test de concentración y de velocidad de procesamiento que los pacientes VHC curados y los controles sanos. En este estudio los pacientes que puntuaban peor en los test neuropsicológicos presentaban alteraciones del metabolismo cerebral (aumento de la ratio Cho/Cr) [22]. Estos dos trabajos esenciales demostraron que las quejas cognitivas de los pacientes infectados por el VHC se asociaban a alteraciones en dominios cognitivos concretos con un sustrato metabólico cerebral.

Weissenborn y colaboradores compararon un grupo de 30 pacientes infectados por el VHC sin fibrosis (15 pacientes con falta de vitalidad leve y 15 pacientes con falta de vitalidad moderada) con un grupo de 15 controles sanos. A los participantes se les realizó una batería exhaustiva de test neuropsicológicos, MRS y electroencefalograma. Los autores demostraron que los pacientes con infección por el VHC presentaban déficits cognitivos en atención y función ejecutiva que no se identificaron en el grupo control. Estos déficits fueron mayores en los pacientes con mayor afectación de la vitalidad. Se observó un enlentecimiento de la actividad electroencefalográfica y cambios en la MRS de la ratio NAA/Cr en la sustancia gris [23]. Otros grupos han empleado

test neurofisiológicos, como los potenciales evocados, que han demostrado que los pacientes infectados por el VHC presentan diferencias en la amplitud y latencia de la onda P300, hallazgos que se relacionan con la presencia de alteraciones de la velocidad de procesamiento y de la atención [24].

La interpretación de estos estudios iniciales deber ser, sin embargo, cautelosa por varios motivos i) existe riesgo de sesgo de selección, inherente al pequeño número de pacientes incluidos en cada estudio, ii) no se ha representado de forma adecuada todo el espectro de enfermedad hepática y iii) no se ha evaluado la influencia que la historia previa de patología psiquiátrica pudiera tener sobre la función cognitiva.

El análisis de la cohorte HALT-C, que incluyó un número elevado de pacientes con fibrosis avanzada, de los que un tercio eran pacientes con cirrosis, observó deterioro de la función cognitiva en el 33% de los pacientes explorados siendo los dominios de aprendizaje y memoria de trabajo los que con mayor frecuencia se afectaron. La presencia de dicho deterioro no pudo relacionarse con el grado de lesión hepática ni con los parámetros que miden la función hepática como la albúmina o la bilirrubina. Este estudio no analizó por separado los pacientes con cirrosis por lo que no es posible evaluar qué parte de las alteraciones descritas podrían atribuirse a la propia infección por el VHC o a la presencia de EHM. En cualquier caso, estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que el deterioro cognitivo es más evidente en pacientes con enfermedad

hepática avanzada pero no es exclusivo de esta fase, ya que también se observa en las fases iniciales de la enfermedad [25].

Por otro lado, los pacientes infectados por el VHC frecuentemente presentan historia previa de trastorno por abuso de sustancias (TAS). Este tipo de trastorno se ha relacionado con alteraciones de la función cognitiva que están presentes en todo el espectro de las diferentes adicciones (opioides, drogas estimulantes o alcohol). Los índices cognitivos afectados en el TAS son la atención y la función ejecutiva. Cuando se ha evaluado específicamente si las alteraciones descritas en los pacientes infectados por el VHC podrían ser consecuencia del TAS en lugar de un efecto propio del VHC se ha observado que la presencia y gravedad de la disfunción cognitiva es similar en los pacientes infectados por el VHC con o sin historia previa de TAS [26,27]. Así mismo, un estudio poblacional realizado en Taiwan ha demostrado que la infección por el VHC podría incrementar de forma notable el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo progresivo y demencia [28].

A pesar de lo descrito previamente, varios grupos no han sido capaces de demostrar la presencia de disfunción cognitiva en los pacientes infectados por el VHC a pesar de emplear una metodología similar. Diferentes estudios han comunicado déficits en dominios cognitivos como la atención y la función ejecutiva; sin embargo el grado de afectación cognitiva en pacientes infectados por el VHC fue similar al observado en otras etiologías de enfermedad hepática [29] y únicamente los pacientes infectados por el VHC que además presentaran

comorbilidad relevante (por ejemplo, co-infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o alcoholismo) puntuaron peor en estos dominios [27] Otro estudio que analizó la función cognitiva en las diferentes fases de la enfermedad (hepatitis crónica, cirrosis compensada y cirrosis descompensada) demostró que sólo el grupo de pacientes con cirrosis descompensada presentaban algún tipo de déficit cognitivo (en los índices de atención, función ejecutiva y función motora), mientras que las puntuaciones de los pacientes cirróticos compensados y de los pacientes con hepatitis crónica fueron similares a los pacientes sanos [30]. Finalmente, cuando se ha evaluado a pacientes infectados por el VHC seleccionados específicamente para evitar otros factores que puedan influir sobre la función cognitiva (trastornos psiquiátricos, co-infección por VIH, retraso mental, historia previa de accidente cerebrovascular, consumo de fármacos con efecto sobre el SNC, alcoholismo...) los resultados han sido dispares. Lowry y colaboradores analizaron una pequeña cohorte homogénea de mujeres infectadas por el VHC de forma iatrogénica sin lesión hepática significativa ni otros factores socioculturales o médicos relevantes. En este estudio los autores observaron un peor rendimiento de la atención y de la memoria en las pacientes infectadas por el VHC que no se observó en el grupo de individuos sanos [31]. Por el contrario, en un pequeño estudio de pacientes infectados por el VHC seleccionados para no presentar comorbilidad, no se demostró una relación entre la infección por el VHC y el rendimiento cognitivo de los pacientes [32]. Finalmente, Mc Andrews y colaboradores evaluaron un grupo de 300 pacientes infectados por el VHC, de los que seleccionaron 37 pacientes que no presentaban ninguno de los factores de confusión preestablecidos por los autores. En esta cohorte altamente

seleccionada se identificaron cambios en la MRS cerebral similares a los descritos previamente (aumento de colina y descenso de N-acetilaspartato en la sustancia blanca) pero solo el 13% de los pacientes evaluado presentaba déficit en la función de aprendizaje verbal, una proporción sensiblemente menor a la comunicada en otros estudios [33]. Si bien los autores consideraron estos hallazgos poco relevantes desde el punto de vista clínico, lo cierto es que la infección por VHC fue el único factor al que podría atribuirse el deterioro cognitivo en dicha cohorte.

Así pues, los datos actualmente disponibles indican que una proporción importante de los pacientes con hepatitis crónica por el VHC sin lesión hepática avanzada presentan alteraciones de la función cognitiva que afecta especialmente a los dominios de atención y de memoria de aprendizaje. Fisiopatológicamente esta alteración de la función cognitiva debe ser diferente a la que se observa en los pacientes con cirrosis que presentan encefalopatía hepática mínima.

3. MECANISMOS DE DAÑO CEREBRAL INDUCIDOS POR EL VHC.

Se ha especulado ampliamente sobre la forma en la que el VHC sería capaz de afectar al funcionamiento del SNC hasta el punto de producir una alteración neurocognitiva. Para intentar explicar esta relación entre infección por el VHC y alteración neurocognitiva en pacientes sin cirrosis se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos que, en términos, generales podrían resumirse en i) daño cerebral inmunomediado; ii) neuroinflamación inducida por citoquinas inflamatorias circulantes y iii) Invasión del SNC por el virus y lesión citopática directa.

I. Daño cerebral inmunomediado.

La etiología de algunas manifestaciones extrahepáticas, entre las que se incluyen algunas manifestaciones neurológicas, tiene una naturaleza puramente inmunológica como consecuencia de la activación y proliferación de linfocitos B que causa el VHC. Esta activación se acompaña de un aumento en la producción de autoanticuerpos monoclonales (factor reumatoide) y policlonales (crioglobulinas). Las crioglobulinas se detectan hasta en el 50% de los pacientes infectados por el VHC, de los cuales únicamente el 15% desarrollará síntomas. El mecanismo de daño de la crioglobulinemia es fundamentalmente isquémico debido a la microvasculitis y/o arteritis necrotizante que se acompaña de una infiltración polimorfonuclear y necrosis fibrinoide transmural conduciendo, finalmente, a la trombosis de la luz del vaso [34]. Por lo tanto, la crioglobulinemia mixta puede favorecer la oclusión de las arteriolas cerebrales lo que provocaría el desarrollo de una lesión isquémica difusa que característicamente afecta a la región subcortical. Esta lesión produce un cuadro clínico neurológico

caracterizado por la presencia de demencia, disartria y disfagia entre otras manifestaciones [35]. La frecuencia con la que los pacientes infectados por el VHC y crioglobulinemia desarrollan este tipo de lesión es muy infrecuente. Este mecanismo fisiopatológico no se ha relacionado con el perfil de afectación neurocognitivo que se ha descrito en los párrafos previos.

II. Neuroinflamación inducida por citoquinas inflamatorias circulantes.

El efecto citolítico del VHC sobre el hepatocito conduce a la liberación crónica y sostenida de DAMPs (damage-associated molecular patterns) que provocan una activación del sistema inmune y que, en última instancia, conduce a una situación crónica de inflamación sistémica de bajo grado. La interleuquina (IL) 1, la IL-6 y el TNF- α son citoquinas proinflamatorias periféricas capaces de traspasar la barrera hematoencefálica (BHE) y acceder al SNC. Las células de la glía y las neuronas son sensibles a este efecto pro-inflamatorio puesto que expresan receptores de membrana específicos para estas citoquinas [36]. Así, la elevación de IL-6 se ha relacionado con una reducción del rendimiento en los índices de atención, memoria y función ejecutiva en voluntarios sanos de mediana edad [37]. Es posible que el cerebro de los pacientes infectados por VHC esté expuesto durante años o décadas a esta situación inflamatoria de bajo grado dando lugar a las alteraciones neurocognitivas descritas. Sin embargo, no todos los pacientes con infección por el VHC y alteraciones neurocognitivas presentan este perfil pro-inflamatorio. En un estudio que evaluó la asociación entre los marcadores de inflamación periférica (IL-6) y la función cognitiva en función de los valores de transaminasas en pacientes con infección por el VHC, se observó que los niveles de IL-6 en sangre periférica se elevaban únicamente

en los pacientes con aumento de transaminasas. Sin embargo, los pacientes presentaron alteración de la función cognitiva independientemente de la activación inflamatoria periférica [38]. Este hallazgo sugiere que la disfunción cognitiva observada en los pacientes con infección por el VHC no se explica únicamente por la inflamación periférica asociada a la hepatitis crónica, sino que debe existir un efecto propio del VHC que condiciona la presencia de neuroinflamación.

III. Invasión del sistema nervioso central por el virus de la hepatitis C.

El VHC pertenece a la familia de los *Flaviridae* que incluye virus neurotrópicos como la fiebre amarilla o el dengue. En autopsias realizadas a pacientes infectados por el VHC se aislaron secuencias de ácido ribonucleico (ARN) en tejido cerebral. Estas secuencias eran productos intermedios de replicación del ARN viral sugiriendo la capacidad del virus para acceder al SNC y para replicarse [39,40]. Posteriormente, en 8 pacientes infectados por el VHC se analizaron muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR), suero y células mononucleares de sangre periférica (CMSP, son células precursoras de la microglía y tienen la capacidad de atravesar la BHE). En las 3 muestras se aisló ARN del VHC lo que refuerza la hipótesis de que el VHC es capaz de acceder al SNC. Llamativamente, aunque en la mitad de los pacientes se aislaron distintas cepas del VHC, las cepas coincidieron en LCR y en las CMSP lo que sugería que estas células podrían introducir el VHC en el SNC actuando como *caballo de Troya* [41]. Más recientemente, se han aislado diferentes tipos celulares (microglía/macrófagos, oligodendrocitos, astrocitos y neuronas) del córtex frontal de pacientes infectados por el VHC mediante captura por microdissección con

láser para intentar demostrar la replicación viral en células cerebrales. Empleando una técnica de doble tinción con anticuerpos específicos para cada línea celular y para la proteína replicativa NS3 del VHC se pudo comprobar la presencia de proteínas del VHC en las células de la microglía/macrófagos y, en menor medida, en los astrocitos [42]. Fletcher y colaboradores demostraron que varios receptores que el virus emplea para su replicación intracelular en el hepatocito (CD81, LDL-R, ocludina, claudina-1 y SR-B1) también son expresados por las células endoteliales de la BHE y los astrocitos (SR-B1). En este mismo trabajo, los autores demostraron mediante la transfección de pseudopartículas del VHC (formadas por la incorporación de las glicoproteínas de la envuelta E1 y E2 del VHC en el núcleo de un lentivirus) que el virus podría replicarse en las células endoteliales de la BHE. La infección de las células endoteliales por el VHC aumentó la permeabilidad de la BHE lo que, a su vez, favorecía el paso de más partículas virales y citoquinas [43,44]. Una vez que el VHC ha accedido al SNC se produce una activación de las células de la microglía que producen una liberación local de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-12 que inducen la aparición de neuroinflamación [45]. Mediante el uso de tomografía por emisión de positrones con [^{11}C]-PK11195 (un radioligando usado para el estudio de la inflamación cerebral) se ha demostrado *in vivo* que existe una mayor activación de la microglía en los pacientes infectados por el VHC que en los pacientes no infectados [46]. Por lo tanto existe amplia información que indica que el VHC puede acceder al SNC, replicarse en el cerebro y producir alteración del funcionamiento neuronal de modo que, actualmente, esta teoría es la más aceptada para explicar las alteraciones cognitivas descritas en pacientes VHC [47,48].

4. EFECTO DE LA ERRADICACIÓN DEL VHC SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA.

El efecto que la erradicación del VHC tiene sobre el rendimiento cognitivo de los pacientes infectados se ha evaluado en varios estudios de pequeño tamaño y con muy escasa representación de pacientes con cirrosis. Hasta hace unos años el tratamiento del VHC estaba basado en la asociación de interferón-alfa pegilado y ribavirina, fármacos contraindicados en pacientes con cirrosis descompensada. Durante el tratamiento con estos fármacos los pacientes desarrollan con frecuencia alteraciones neuropsiquiátricas de difícil tratamiento como irritabilidad, depresión o psicosis que complican la realización de un tratamiento correcto y su continuidad [49–51]. Además, el uso de interferón (IFN) se ha asociado con un deterioro de la memoria y del rendimiento cognitivo durante el tratamiento [52] que persiste hasta 18 meses después de finalizar la administración del fármaco [53]. Es importante tener en cuenta este efecto negativo sobre el funcionamiento neuropsiquiátrico a la hora de interpretar los resultados de los trabajos que se revisan a continuación.

Patullo y colaboradores evaluaron el efecto que la erradicación del VHC tenía sobre la función cognitiva y la calidad de vida en pacientes sin cirrosis. Los pacientes incluidos en este estudio no habían recibido tratamiento antiviral previamente y fueron seleccionados para no presentar comorbilidad importante. De forma llamativa los pacientes VHC solo puntuaron peor que los controles sanos en el aprendizaje verbal, mientras que el resto de los dominios cognitivos

estaban preservados. Los autores demostraron que la erradicación del VHC con interferón y ribavirina no se acompañaba de cambios en la función cognitiva sugiriendo que la disfunción cognitiva asociada al VHC no es reversible [54]. Un pequeño estudio desarrollado por Barbosa y colaboradores demostraron que el tratamiento con interferón se asociaba a una mejoría de la memoria verbal inmediata y diferida y de la atención en el momento de finalizar el tratamiento independientemente de la erradicación definitiva del virus. A los 6 meses de completar el tratamiento sólo los pacientes que habían alcanzado respuesta viral sostenida (RVS) mantenían la mejoría de la memoria verbal inmediata y diferida [55]. Este hallazgo indica que la supresión viral mediante el tratamiento antiviral induce, por sí misma, una mejoría cognitiva que desaparece cuando el virus vuelve a replicarse. Este estudio, sin embargo, solo incluyó 6 pacientes con cirrosis compensada por lo que no es posible evaluar el impacto que la erradicación tiene sobre la función cognitiva en los pacientes con hepatopatía avanzada. Byrnes y colaboradores estudiaron los cambios metabólicos cerebrales mediante MRS y de la función cognitiva en un grupo de 15 pacientes infectados por el VHC con hepatitis crónica sin cirrosis que recibieron tratamiento antiviral con interferón y ribavirina. A pesar del pequeño número de pacientes incluidos, de los que solo 7 pacientes alcanzaron RVS, los autores demostraron que la erradicación del VHC se acompaña de una normalización de la actividad metabólica cerebral y de una mejoría cognitiva en el aprendizaje y en la memoria diferida [56]. Finalmente, un pequeño estudio de 40 pacientes infectados por el VHC sin cirrosis demostró que el 22.5% de los pacientes presentaba deterioro cognitivo en la evaluación basal. El tratamiento con interferón se asoció a un incremento temprano de la prevalencia de deterioro cognitivo (hasta casi el 50%)

que se mantuvo por encima del 40% a los 18 meses independientemente de la erradicación del VHC [53].

El efecto que la erradicación del VHC con los nuevos antivirales de acción directa (AAD) tiene sobre la función cognitiva ha sido explorado en pacientes monoinfectados en estudios pequeños y con limitaciones metodológicas. En pacientes sin cirrosis coinfectados por el VHC y el VIH se ha comunicado una mejoría de los dominios de memoria de aprendizaje y en la función ejecutiva a las 12 semanas de completar el tratamiento antiviral. Sin embargo, no se demostró una mejoría en los dominios cognitivos que con más frecuencia se afectan en los pacientes infectados por VHC (atención y memoria de trabajo) lo que podría indicar que parte de la disfunción cognitiva asociada al VHC tarda más tiempo en mejorar o no revierte completamente en paciente coinfectados [57–59]. En otro estudio que incluyó a 11 pacientes infectados por el VHC (genotipo1) tratados con la combinación de paritraprevir, ombitasvir, ritonavir y dasabuvir, se observó una mejoría en la función ejecutiva y visuoespacial en la semana 24 de seguimiento [60] que se acompañaron de cambios estructurales evaluados por RM [61]. Por otra parte, otro estudio piloto que no incluye pacientes con cirrosis mostró una mejoría de la memoria de trabajo, de la memoria visual y verbal así como de la función ejecutiva tras el tratamiento con ledipasvir-sofosbuvir, que se correlacionó con marcadores de inflamación sistémica [62].

Un pequeño estudio que incluyó 10 pacientes con cirrosis y 12 pacientes trasplantados hepáticos observaron que los pacientes cirróticos eran potencialmente más sensibles a la posible neurotoxicidad de los antivirales que los pacientes trasplantados, en los que se resolvía a los 6 meses [63].

Así pues, la información disponible sugiere que la erradicación del virus de la hepatitis C puede tener efectos cognitivos beneficiosos, pero la evidencia es muy limitada, particularmente en los pacientes con cirrosis.

5. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VHC.

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se describe como “un concepto multidimensional que incluye dominios relacionados con el funcionamiento físico, mental, social y emocional. La CVRS va más allá de parámetros como la esperanza de vida o la causa de muerte y se centra en el impacto que el estado de salud tiene sobre la calidad de vida” (*Healthy People* 2020). La evaluación de la CVRS permite comprender el impacto que una enfermedad tiene sobre el bienestar del paciente a la vez que evalúa el beneficio percibido por el paciente después de recibir un tratamiento. Es importante tener en cuenta que, en ocasiones, los cambios que un tratamiento ocasiona sobre la CVRS pueden tener significación estadística pero no alcanzar relevancia clínica. Para valorar el impacto real que una terapia tiene sobre la CVRS se ha definido el concepto de “diferencia mínima clínicamente importante (DMCI)”. Se acepta que una DMCI mayor del 5-10% se asocia con una mejoría de la CVRS clínicamente relevante [64–66]. Los instrumentos para la medida de la calidad de vida se pueden dividir en escalas genéricas (SF-36, EQ-5D, *sickness impact profile...*) y específicas (*Hepatitis quality of life questionnaire*, CLDQ, CLDQ-VHC...). En el ámbito de la infección por VHC las escalas más empleadas han sido las escalas SF-36, la CLDQ y la CLDQ-VHC [64].

Los pacientes infectados por el VHC presentan, como consecuencia de la afectación hepática y extrahepática, una peor CVRS y un peor rendimiento de

su funcionamiento diario [67–69]. La falta de vitalidad es un motivo de queja frecuente en pacientes infectados por VHC y su presencia aumenta el riesgo de depresión y contribuye a la pérdida de CVRS [70]. Los pacientes infectados por el VHC puntúan peor que los controles sanos en los dominios físico, social, emocional y mental [71,72]. La CVRS se ve afectada incluso en fases precoces de la enfermedad, es decir, antes de desarrollar cirrosis o presentar complicaciones de la misma [30]. Sin embargo, el deterioro de la CVRS es progresivo y aumenta según avanza la enfermedad hepática [73]. En los pacientes con enfermedad hepática avanzada descompensada se ha descrito mayor afectación del componente físico de la escala SF-36 que está asociado a la presencia de ascitis y de EH [30,74] y de otros factores asociados a la enfermedad, como la anemia [75]. Sin embargo, los determinantes de la alteración de la CVRS en los pacientes con infección por el VHC que todavía no han progresado hacia enfermedad avanzada están relacionados con factores más relacionados con la esfera neuropsiquiátrica, como los cambios del estado de ánimo y con las alteraciones neuropsicológicas [76].

Históricamente, el tratamiento con interferón y ribavirina, por sus conocidos efectos secundarios, profundizaba este deterioro de la CVRS que con frecuencia se acompañaba de desarrollo de secuelas permanente y del cese del tratamiento [77–79]. Además, el acceso de los pacientes cirróticos (especialmente los pacientes descompensados) al tratamiento con interferón y ribavirina estaba muy limitado por la baja probabilidad de curación y el alto riesgo de desarrollo de efectos secundarios y descompensación. A pesar de estas limitaciones, la erradicación del VHC con los esquemas basados en interferón

se asoció con un beneficio en el funcionamiento y la CVRS en pacientes sin cirrosis [71,80,81]. Con la llegada de los nuevos AAD el perfil de efectos secundarios cambió radicalmente lo que ha permitido evaluar los cambios de la CVRS asociados a la erradicación del VHC de una forma más adecuada. Los primeros ensayos clínicos de registro de los AAD demostraron una mejoría de la CVRS durante el tratamiento que se mantuvo a las 12 semanas de su finalización [82,83]. Los ensayos clínicos posteriores han mostrado que, independientemente de los fármacos usados, la erradicación del VHC conduce a una mejoría de la CVRS incluso en aquellos pacientes con cirrosis descompensada [84,85]. La curación de VHC también se ha asociado a una disminución del grado de fatiga (inducido por cambios en el perfil de citoquinas inflamatorias y neurotransmisores monoaminérgicos) [86,87], así como de otros aspectos relacionado con la CVRS como el dolor, la movilidad, la depresión y la ansiedad [88].

La información disponible indica, por lo tanto, que la erradicación del VHC tiene un efecto positivo extendido más allá del propio aclaramiento viral y de la mejoría de la lesión hepática. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos datos provienen de ensayos clínicos en los que los pacientes son altamente seleccionados antes de su inclusión y por lo tanto no representan adecuadamente a determinados subgrupos de pacientes. Un estudio de práctica clínica real llevado a cabo en varios hospitales de Estados Unidos mostró que la erradicación del VHC mejoraba síntomas somáticos (nauseas, dolor abdominal, dolor de cabeza) y neuropsiquiátricos (fatiga, sueño, quejas cognitivas); sin embargo, la mayoría de estas mejorías no alcanzó la diferencia mínima

clínicamente importante del 5% [66]. Otro estudio de práctica clínica real que incluía pacientes infectados por el VHC y con historia de adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) demostró que la erradicación del VHC se asociaba a una mejoría de los componentes físico y mental de la escala SF-36. El mayor beneficio, en términos de mayor ganancia de CVRS, se observó en aquellos pacientes que presentaban un profundo deterioro de su calidad de vida antes del inicio del tratamiento antiviral [89].

III. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN

El funcionamiento cognitivo es un proceso complejo que está modulado por numerosos factores (genética, inteligencia, desarrollo cognoscitivo en la infancia, factores socioeconómicos, nivel educativo, estado anímico, desarrollo profesional, enfermedades y fármacos con efecto sobre el SNC...) e influye en la capacidad que el individuo tiene para desenvolverse en su actividad diaria y en su calidad de vida. La infección crónica por el VHC es un factor externo que influye en el funcionamiento cognitivo de algunos pacientes. La alteración que el VHC produce sobre la función cognitiva es independiente de otros factores como la presencia de trastornos psiquiátricos (ansiedad, depresión, alcoholismo y otras adicciones), el consumo de psicofármacos o la situación socioeconómica que con frecuencia también se ven alteradas en los pacientes infectados por el VHC. Asimismo, la infección por el VHC se ha asociado a una disminución de la calidad de vida y de la autonomía de las personas.

El efecto que la infección por el VHC tiene sobre el cerebro se debe a dos mecanismos fisiopatológicos diferentes según la fase de la enfermedad. En la fase de hepatitis crónica, en la que todavía no existe enfermedad hepática avanzada (cirrosis), la alteración cognitiva parece deberse a un efecto directo del VHC sobre el cerebro (afectación cerebral primaria) mientras que, en la fase de cirrosis, la insuficiencia hepática y la hipertensión portal, son causas que se añaden a la lesión inicial.

La alteración cognitiva observada en los pacientes sin cirrosis se caracteriza por un deterioro en los dominios de atención, memoria de trabajo, función ejecutiva

y velocidad de procesamiento. En los pacientes cirróticos, los dominios habitualmente más alterados son la función motora, la visuoespacial y la ejecutiva, así como la memoria y la atención.

Así, el tipo de disfunción cerebral es diferente en las distintas fases de la enfermedad (figura 1). En los pacientes con infección por el VHC la alteración primaria predomina hasta que se desarrolla la insuficiencia hepática. Sin embargo, se desconoce la forma en que ambas alteraciones interaccionan entre sí en los pacientes con enfermedad hepática avanzada. Así, sería posible que la erradicación del VHC en sí misma, al igual que su efecto beneficioso sobre la fibrosis y la hipertensión portal, tuviera un impacto notable sobre la función cognitiva. Hasta el advenimiento de los AAD, el tratamiento de la hepatitis C no era posible en pacientes con enfermedad hepática avanzada, por lo que el conocimiento de este concepto es escaso. Por tanto, se desconoce el efecto que la erradicación del VHC pudiera tener sobre la función cognitiva y sobre la calidad de vida, pregunta especialmente relevante en pacientes con enfermedad hepática avanzada en la que ambas alteraciones son más pronunciadas.

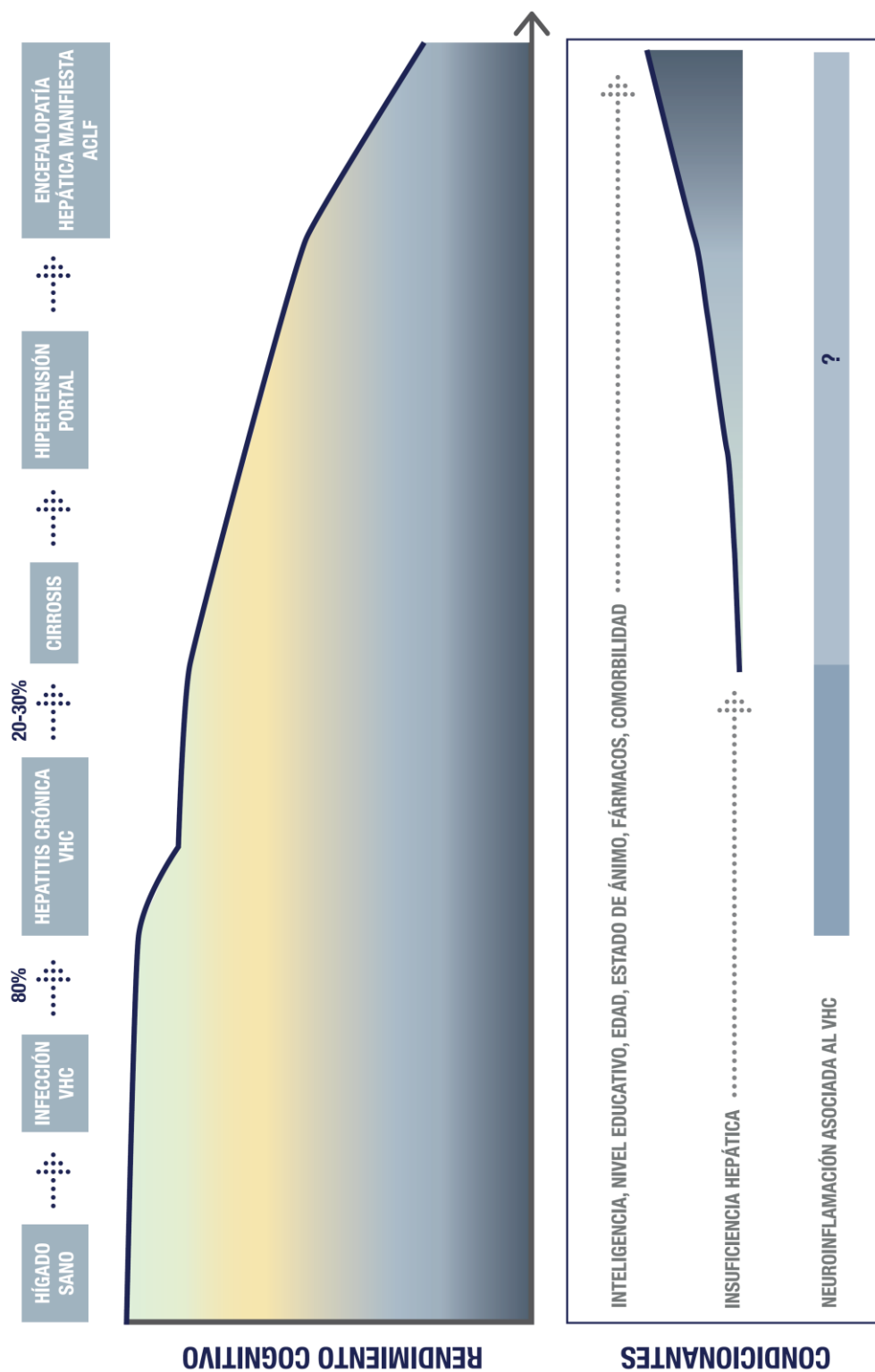


Figura 1. Esquema general del espectro de la enfermedad hepática producida por el VHC. Se muestra la evolución del rendimiento cognitivo que presentan algunos pacientes y los factores que lo condicionan en las distintas fases de la enfermedad.

HIPÓTESIS

La hipótesis planteada en la presente tesis sostiene que:

- Existe una alteración de la función cognitiva en los pacientes infectados por el VHC que depende, al menos en parte, del grado de progresión de la enfermedad hepática.
- Existe un deterioro del estado de ánimo, del funcionamiento y de la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes infectados por el VHC, dependiente del grado de enfermedad hepática.
- La curación de la infección por el VHC con los nuevos AAD mejorará la función cognitiva de los pacientes infectados. El beneficio de los pacientes sin cirrosis será mayor y más precoz que en los pacientes cirróticos puesto que en estos últimos persiste, al menos en parte, las características propias de la cirrosis: la insuficiencia hepática y la hipertensión portal.
- La erradicación del VHC producirá una mejoría del estado de ánimo y del funcionamiento lo que se asociará a una mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud.

IV. OBJETIVOS

1. OBJETIVO PRINCIPAL.

Estudiar en una cohorte no seleccionada de pacientes mono-infectados por el virus de la hepatitis C con distinto grado de lesión hepática, la evolución cognitiva y de la calidad de vida tras la erradicación del virus. En concreto, se pretende:

- a) Describir la **función cognitiva** de los pacientes infectados por el VHC de acuerdo con el grado de lesión hepática y su evolución tras la erradicación del VHC.
- b) Describir el **estado de ánimo y el funcionamiento** en pacientes con VHC de acuerdo con el grado de lesión hepática y su evolución tras la erradicación del VHC.
- c) Describir la **calidad de vida** basal de los pacientes con VHC de acuerdo con el grado de lesión hepática y su evolución tras la erradicación del VHC.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- A) Identificar los factores relacionados con la presencia de disfunción cognitiva en pacientes con infección por VHC antes y después de la erradicación.
- B) Identificar los factores relacionados con los cambios neurocognitivos presentes tras la erradicación del VHC.

V. PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio.

Se trata de un estudio clínico post-autorización con seguimiento prospectivo (EPA-SP, según la clasificación de la Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario), observacional y unicéntrico, en el que se han incluido pacientes con infección por VHC con indicación de tratamiento antiviral.

La decisión de iniciar tratamiento antiviral se realizó siguiendo las guías de práctica clínica y las recomendaciones vigentes y sus posteriores actualizaciones en el momento de la inclusión [90]. El tratamiento antiviral administrado a los pacientes fue el reconocido como indicado en el momento de la inclusión y no difirió del que hubieran recibido en caso de no haber participado en el estudio.

Definición de la población del estudio.

Los pacientes con infección por VHC evaluados para tratamiento con AAD en la consulta monográfica de hepatitis C del Hospital General Universitario Gregorio Marañón fueron invitados a participar de forma voluntaria en el estudio si cumplían los criterios de selección (tabla 1). En el periodo de inclusión, 912 pacientes con infección por VHC fueron tratados en la consulta y aquellos que cumplieron los criterios de participación fueron preseleccionados e invitados a participar en el estudio. Dado que la capacidad de tratar a los pacientes era muy superior a la posibilidad de evaluar a los pacientes en el estudio, se incluyeron

de forma consecutiva a los primeros pacientes que aceptaban participar. De esta manera se mantuvo un ritmo de inclusión de 2-3 pacientes por semana.

Tabla 1. Criterios de selección

<u>Criterios de inclusión</u>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ser mayor de 18 años. 2. Diagnóstico de infección crónica por el VHC mediante la detección en sangre del ARN del VHC. 3. Presentar indicación de tratamiento antiviral para la infección por VHC. 4. Firmar el consentimiento informado del estudio.
<u>Criterios de exclusión</u>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Co-infección por el VIH. 2. Hepatocarcinoma fuera de los criterios de Milán (1 nódulo mayor de 5 cm o más de 3 nódulos, alguno mayor de 3 cm). 3. Comorbilidad grave que condicionase mal pronóstico vital (por ejemplo: neoplasia avanzada, insuficiencia cardiaca o respiratoria grave, insuficiencia renal terminal...). 4. Ser portador de una derivación porto-sistémica (TIPS o cirugía derivativa portal). 5. Trastorno neurológico que dificultara la evaluación neurocognitiva (por ejemplo: demencia, enfermedad cerebrovascular sintomática, trastorno psiquiátrico grave...). 6. Dificultad para hablar y comprender con fluidez castellano 7. Consumo de riesgo de alcohol (> 30 gr/día ♂; > 20gr/día♀) reciente (en los últimos 6 meses)

Con el objetivo de disponer de valores de referencia locales de resultados de neuropsicología, así como para controlar el efecto del aprendizaje y del paso del tiempo, se incluyó un grupo de controles sanos de similar edad, género y nivel educativo con respecto al observado en los pacientes con infección VHC. El grupo de controles sanos se compuso de familiares de los pacientes y de familiares de sanitarios no relacionados con el estudio a los que se les invitó a participar voluntariamente. Todos los controles sanos debieron acreditar una serología reciente negativa del VHC y del virus de la hepatitis B. Al grupo de controles sanos se les realizó el estudio neuropsicológico.

Procedimientos del estudio e instrumentos de medida.

1. Evaluación clínica

En cada visita se realizó una evaluación clínica completa. En la visita basal se registró información demográfica (fecha de nacimiento, sexo, lugar de nacimiento), las constantes vitales (presión arterial, frecuencia cardiaca, temperatura y peso), información referida a la infección por el VHC (genotipo, carga viral, terapia antiviral previa y presencia de cirrosis confirmada por biopsia hepática) y se realizó una exploración física completa incluyendo la evaluación de la presencia de EH y ascitis. Se registraron los antecedentes médicos por aparatos (otorrinolaringología (ORL), respiratorio, cardiovascular...) y la historia de hepatopatía previa (fecha de diagnóstico de la enfermedad, presencia de otras causas de enfermedad hepática, tipo y fecha de descompensaciones de la

enfermedad hepática). La historia previa de EH fue explorada de forma específica dada la relevancia para el estudio. Se registró la presencia de episodios previos de EH clínicamente manifiesta y las fechas del primer y último episodio, así como el número de episodios previos y el número de episodios de EH grado IV. También se recogió información detallada sobre las causas precipitantes y el tratamiento recibido previamente. Finalmente, el tratamiento activo de los pacientes en el momento de cada visita también fue registrado en la base de datos.

Durante las visitas de seguimiento se registraron las constantes vitales, el desarrollo de nuevos eventos clínicos hepáticos o extra-hepáticos y los cambios en el tratamiento habitual desde la última visita.

2. Evaluación del grado de lesión hepática.

Se evaluó el grado de fibrosis hepática mediante elastografía de transición (Fibroscan 502, Echosens, Paris) en el momento de la visita basal si el paciente no disponía de uno realizado en los 3 meses previos. Junto al elastograma se obtuvo una estimación no invasiva del grado de esteatosis hepática mediante el uso del parámetro de atenuación controlada (CAP). Se empleó la sonda M de forma rutinaria salvo que el aparato recomendara el uso de sonda XL.

Se registraron datos de pruebas de imagen recientes (ecografía, TC o RM) respecto a la presencia de signos de hepatopatía, hipertensión portal, lesiones ocupantes de espacio y colaterales porto-sistémicas de gran tamaño. Durante el seguimiento se realizaron las pruebas de imagen hepáticas de acuerdo con el seguimiento establecido y las recomendaciones de las guías de práctica clínica [91].

Se clasificó a los pacientes en **2 grupos**: pacientes con **hepatitis crónica sin cirrosis** y pacientes con **cirrosis**. Se consideró el diagnóstico de cirrosis de forma individual para cada paciente incluido teniendo en cuenta la combinación de datos radiológicos (por ejemplo, la presencia de un hígado heterogéneo y de superficie nodular, dilatación de la vena porta, presencia de circulación colateral, esplenomegalia...), analíticos (por ejemplo, el descenso de la albúmina sérica, trombopenia, aumento de bilirrubina, alteración de la coagulación), clínicos (por ejemplo la presencia de ascitis, eritema palmar, edemas, ictericia...) y de acuerdo con la historia previa de descompensaciones.

3. Muestras biológicas

En cada visita se realizó una extracción de sangre periférica mediante venopunción estando el paciente en ayunas de al menos 8 horas. Los análisis incluían la obtención de tubos para hemograma, bioquímica, serología y para estudio de la coagulación siguiendo los procedimientos estándar de nuestro laboratorio local. Se realizaron las siguientes determinaciones:

- **Parámetros de hematología:** hemoglobina, volumen corpuscular medio (VCM), leucocitos, plaquetas.
- **Parámetros de hemostasia:** tiempo de tromboplastina parcial activada e índice internacional normalizado (INR).
- **Parámetros bioquímicos:** aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gammaglutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), albúmina, bilirrubina, glucosa, creatinina, urea, sodio, potasio, tirotrópina (TSH), amilasa, triglicéridos, colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL, proteína C reactiva, procalcitonina. Vitamina B12 y ácido fólico.
- **Parámetros serológicos y virológicos:** en la visita basal a los pacientes se les realizaba un estudio completo de su estado respecto al VHC en caso de que no lo tuvieran realizado en el último mes. El estudio consistía en la evaluación de anticuerpos frente al VHC, cuantificación de ARN y genotipado del virus. En las dos visitas tras el tratamiento antiviral únicamente se determinó el ARN del VHC.

4. Evaluación neurocognitiva.

La evaluación neurocognitiva se realizó en cada una de las visitas por una psicóloga con formación específica y experiencia en el ámbito de la Neuropsicología. La evaluación se realizó siempre en el mismo despacho y en horario de mañana manteniéndose las mismas condiciones ambientales (luz y temperatura adecuadas, silencio...) en cada una de las visitas. La psicóloga desconocía durante toda la duración del estudio el tratamiento recibido por el

paciente y la respuesta virológica. Los pacientes dispusieron del tiempo necesario para realizar todas las pruebas previstas y la exploración se realizó siempre en el mismo orden, de acuerdo con el plan previamente establecido.

La evaluación neurocognitiva comprendió las siguientes pruebas:

- Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES).*
- Frecuencia crítica del parpadeo (FCP).
- Evaluación neuropsicológica integral.

A. Psychometric Hepatic Encephalopathy Score.

La prueba PHES es una batería que incluye 5 test psicométricos. Los test que componen la batería son: test de clave numérica, test de conexión numérica A y B, test de los puntos seriados y test de la línea quebrada (Figura 2).

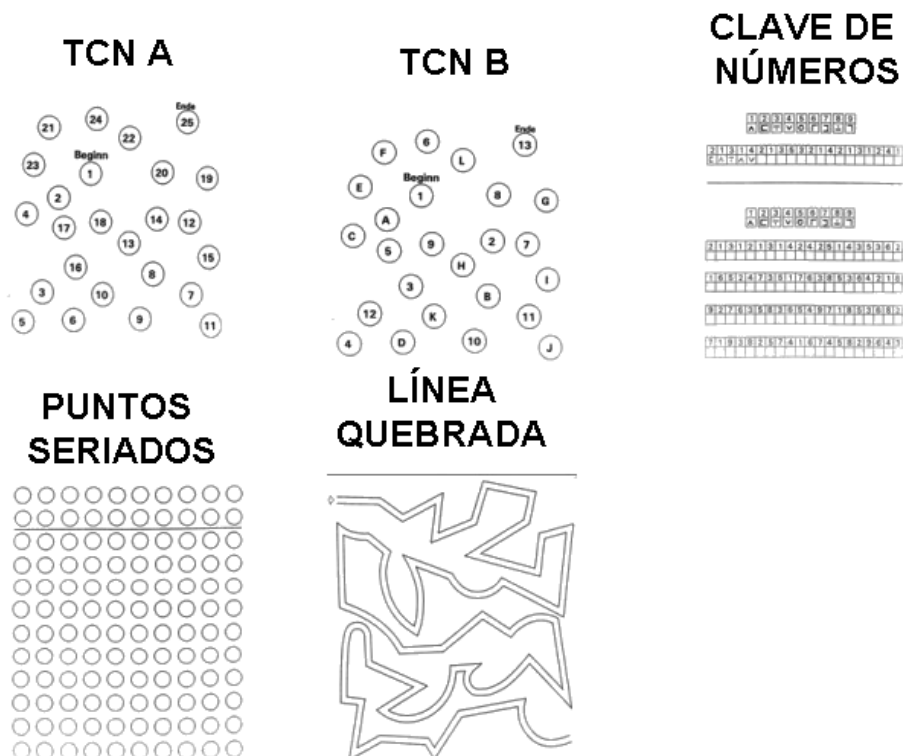


Figura 2. Sub-pruebas que componen la prueba PHES. TCN: test de conexión numérica.

El resultado de cada prueba genera un índice que se ajusta de acuerdo con los valores de edad y nivel educativo de la población española y se compara con los valores de normalidad. Las tablas de normalidad para su corrección en población española pueden consultarse en línea [92]. La prueba PHES es una batería que explora el espectro de alteraciones cognitivas con frecuencia alteradas en la EHM, es barata, y dispone de valores de normalidad. Por ello se ha propuesto como la prueba “patrón de oro” para el diagnóstico de la EHM en pacientes con cirrosis hepática [16,93]. La interpretación de esta prueba debe realizarse e interpretarse por un explorador experto ya que puede existir efecto aprendizaje y disminuir su especificidad y reproducibilidad [94]. La desviación de un sujeto **con cirrosis** respecto a los valores de normalidad se utiliza para el diagnóstico de EHM. Así, un resultado inferior a -4 puntos (o desviaciones estándar) es compatible con el diagnóstico de EHM [16].

B. Frecuencia crítica del parpadeo.

Se empleó un dispositivo portátil (Hepatonorm Analyzer, R&R Medi-Business Freiburg GmbH, Freiburg, Alemania) que produce un estímulo luminoso cuya frecuencia disminuye de forma progresiva desde 60 a 25Hz. El test consiste en colocar en el campo visual del sujeto el dispositivo con el estímulo luminoso. El paciente dispone de un pulsador que presiona cuando percibe que el estímulo luminoso comienza a parpadear. Esta prueba neurofisiológica se introdujo para la evaluación de pacientes con EHM [95]. Una frecuencia crítica del parpadeo por debajo de 39 Hz se utiliza para el diagnóstico de EHM en pacientes **con cirrosis** [96]. La principal ventaja de la frecuencia crítica del parpadeo (FCP) es

su sencillez y objetividad, si bien puede verse alterado por comorbilidades y diversas medicaciones.

Se considera que un paciente cirrótico que presenta una puntuación en las pruebas PHES inferior a -4 puntos y la FCP \leq 39 Hz puede ser diagnosticado de EHM tras una evaluación que permita descartar otras causas potenciales del deterioro cognitivo. En el presente trabajo, al disponer de una evaluación integral, el diagnóstico de deterioro cognitivo se basó en el resultado de la evaluación ampliada.

C. Evaluación neuropsicológica integral.

La evaluación neuropsicológica se diseñó *ad hoc* para el estudio teniendo en cuenta que debería conseguir los siguientes objetivos:

- Ser sensible a posibles alteraciones cognitivas asociadas a la infección por VHC. En el caso de pacientes en fase de cirrosis, ser sensible además a las alteraciones propias de la EHM.
- Por la naturaleza difusa de la enfermedad (sin afectación locorregional concreta de la infección por el VHC y de la insuficiencia hepática), la evaluación debía ser amplia, con capacidad de detectar alteraciones en diferentes dominios cognitivos.
- Los test debían disponer de tablas de normalidad de la población española.
- Dado que se preveían evaluaciones seriadas longitudinalmente, y con el fin de minimizar el fenómeno de aprendizaje, los test debían disponer de diferentes versiones que pudieran alternarse en las diferentes evaluaciones.

El listado de las diferentes pruebas realizadas durante el estudio neuropsicológico puede observarse en la tabla 2.

Tabla 2. Pruebas neuropsicológicas empleadas. [97,98]

1. <u>Prueba Grooved Pegboard</u> . Evalúa la coordinación visuomotora. Consiste en un tablero con orificios angulados en distintas direcciones donde el paciente tiene que introducir un pin de forma correcta. La puntuación es el tiempo (segundos) que se tarda en completarlo con la mano dominante y la no dominante.
2. <u>Sub-prueba de diseño de bloques de WAIS-IV</u> (4ª edición de la escala de inteligencia de adultos de Wechsler). Evalúa la función visuoespacial y las habilidades motoras. Consiste en que el paciente ordene una serie de 9 cubos cuya superficie tiene un patrón de colores rojo y blanco para replicar un patrón que se le ha mostrado previamente.
3. <u>Prueba de la secuencia de dígitos de WAIS-IV</u> . Evalúa la atención y la memoria de trabajo. Consiste en que el paciente repita números en el mismo orden en que se nombran.
4. <u>Tablero de memoria espacial de WMS-III</u> (3ª edición de la escala de memoria de Wechsler). Evalúa atención mediante la capacidad que el paciente tiene para reproducir secuencias cada vez más largas de bloques hacia adelante y hacia atrás.
5. <u>Test de palabras y colores Stroop</u> . Evalúa la atención y la velocidad de procesamiento. Consiste en nombrar una lista con nombres o colores.
6. <u>Sub-prueba de la búsqueda de símbolos de WAIS-IV</u> . Evalúa la velocidad de procesamiento. Consiste en identificar un símbolo concreto dentro de una serie.
7. <u>Sub-prueba de letras y números de WAIS-IV</u> . Evalúa la memoria de trabajo. Consiste en la memorización de varios números y letras que el paciente debe repetir nombrando primero los números (ordenándolos por orden) y después las letras (por orden alfabético).
8. <u>Test de aprendizaje verbal de Hopkins</u> . Evalúa la memoria de aprendizaje verbal. Consiste en escuchar una lista de 12 palabras (4 palabras de cada categoría semántica) y repetirla en 3 momentos separados a lo largo de la evaluación.
9. <u>Sub-prueba de semejanzas de WAIS-IV</u> . Evalúa la función ejecutiva (razonamiento verbal abstracto y desarrollo de conceptos). Consiste en que al paciente se le nombran dos palabras y debe razonar en qué se parecen entre sí.
10. <u>Prueba COWAT</u> (Controlled Oral Word Association Test). Evalúa la función ejecutiva (fluencia verbal). Consiste en que el paciente debe nombrar palabras de una categoría determinada (por ejemplo, animales).
11. <u>Test de la torre de Londres</u> . Evalúa la función ejecutiva (capacidad de planificación). Consiste en transformar la figura actual en otra determinada siguiendo la aplicación de una serie de normas previamente establecidas.
12. <u>Test de interferencia de Stroop</u> . Evalúa la función ejecutiva (flexibilidad e inhibición) cuando el procesamiento de un estímulo (por ejemplo, el color) dificulta el procesamiento simultáneo de otro atributo del mismo estímulo (por ejemplo, la lectura).
13. <u>Test de acentuación de palabras</u> . Evalúa el CI premórbido. Consiste en leer con la acentuación correcta un listado de palabras.

Cada test genera un valor, el cual se transforma en *valor T* que se calcula usando los valores normales de la población de referencia de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$T = 50 + 10 [(x - x_n) / DE_n].$$

Donde x es el resultado crudo del test, x_n es la media de la población de referencia y DE_n es la desviación estándar (DE) del test en la población de referencia. Disponer de valores T permite comparar al paciente con su población de referencia cuya media es 50 puntos y su DE 10 puntos. Asimismo, el uso de puntuaciones T permite agrupar los diferentes test en índices cognitivos.

Con las medias de los resultados obtenidos en las distintas sub-pruebas se construyeron diferentes índices cognitivos:

- a) **Rendimiento intelectual:** A) Cociente intelectual (CI) premórbido (test de acentuación de palabras), B) CI Estimado Actual (Cubos y Vocabulario WAIS-IV).
- b) **Memoria de trabajo:** WAIS IV dígitos, WAIS IV letras y números, tablero memoria espacial Wechsler III orden inverso.
- c) **Habilidades visuoconstructivas y visuoperceptivas:** Cubos WAIS-IV.
- d) **Aprendizaje y memoria:** Test de aprendizaje verbal de Hopkins.
- e) **Atención:** Stroop palabras, Stroop colores, PHES – Test de conexión numérica (TCN) A, PHES - TCNB, tablero memoria espacial Wechsler III orden directo.
- f) **Velocidad procesamiento:** WAIS IV búsqueda de símbolos, PHES - clave de números.

- g) **Función ejecutiva:** WAIS IV semejanzas, COWAT, Stroop interferencia, Torre de Londres.
- h) **Función motora:** Prueba *Grooved Pegboard*, PHES - puntos seriados, PHES - línea quebrada.
- i) **Rendimiento cognitivo global:** media de todas las sub-pruebas.

Se consideró que los individuos con una puntuación T por debajo de 40 puntos (una DE por debajo de la puntuación media normalizada para su edad y sexo y nivel educativo) en un determinado índice presentaban un **déficit cognitivo** en ese ámbito. La presencia de déficit en dos o más dominios cognitivos se consideró como **deterioro cognitivo**.

5. Evaluación del estado de ánimo.

Para valorar la influencia que el estado de ánimo pudiese tener sobre la función cognitiva y con la intención de monitorizar sus cambios durante el seguimiento, se utilizó la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS por sus siglas en inglés). Los pacientes completaron la escala en cada una de las evaluaciones. Ésta es una herramienta de **cribado** sencilla y ampliamente utilizada en diversas condiciones médicas. Se centra en evaluar los aspectos cognitivos de la ansiedad y depresión [99,100]. Se trata de un cuestionario de 14 ítems (7 relacionados con la ansiedad y 7 con la depresión). Cada ítem puntúa de 0 a 3, de forma que a mayor puntuación mayor riesgo de ansiedad o depresión. Una puntuación por encima de 7 indica susceptibilidad para ansiedad o depresión.

6. Evaluación del funcionamiento.

Para la evaluación del funcionamiento se empleó la escala FAST (Functioning Assessment Short Test) en cada visita [101,102]. Se trata de un test validado que incluye 24 preguntas que el explorador debe hacer al paciente. El cuestionario se divide en 6 dominios de funcionamiento: autonomía (4 ítems), funcionamiento laboral (5 ítems), funcionamiento cognitivo (5 ítems), finanzas (2 ítems), relaciones interpersonales (6 ítems) y ocio (2 ítems). La puntuación final se calcula sumando la puntuación de cada ítem con un rango entre 0 y 72 puntos. No existen puntos de corte de modo que a mayor puntuación peor funcionamiento.

7. Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud.

En cada visita se realizaron varios cuestionarios que evalúan la calidad de vida relacionada con la salud.

A. Cuestionario de salud SF-36.

El cuestionario de salud SF-36 [103,104] consta de 36 preguntas que evalúan 8 dimensiones:

1. **Función física.** Indica el grado en que la salud física limita las actividades diarias.
2. **Rol físico.** Expresa el grado en que la salud física interfiere o limita el rendimiento de las actividades diarias.
3. **Dolor corporal.** Refleja la intensidad del dolor y su efecto en las actividades diarias.
4. **Salud general.** Valoración personal de la salud actual y las perspectivas futuras.
5. **Vitalidad.** Expresa el sentimiento de energía frente al agotamiento.

6. **Función social.** Indica el grado en que la salud interfiere en su vida social.
7. **Rol emocional.** Expresa el grado en que los problemas emocionales interfieren o limitan el rendimiento de las actividades diarias.
8. **Salud mental.** Evalúa la salud mental en general (ansiedad, depresión, control de la conducta).

Finalmente, el cuestionario proporciona la Evolución Declarada de la Salud con un ítem a partir del cual se valora la salud actual comparada con la de hace un año. El marco de referencia temporal es el momento actual, haciendo referencia a cómo se ha sentido el paciente en las últimas 4 semanas.

Los 8 dominios o dimensiones se agrupan en 2 medidas: componente físico y componente mental. Como en índices anteriores, ambas puntuaciones se ajustan por valores poblacionales transformándolos en puntuaciones T (media igual a 50 puntos y DE igual a 10 puntos).

B. Cuestionarios CLDQ y CLDQ- HCV.

El cuestionario de salud CLDQ (Chronic Liver Disease Questionnaire) está diseñado y validado para evaluar la calidad de vida en pacientes con enfermedad hepática crónica y dispone de una versión específica para pacientes con VHC (CLDQ-VHC) [105–107]. Consta de 29 preguntas referidas al bienestar y salud en las dos semanas previas. Se evalúan diferentes dominios (actividad y energía, función emocional, síntomas abdominales y sistémicos y preocupación) que pueden no reflejarse adecuadamente en las escalas generales de calidad de vida. La puntuación del cuestionario oscila entre 1 (peor resultado posible) y 7 (mejor resultado posible) puntos. No existen puntos de corte de modo que a mayor puntuación mayor calidad de vida relacionada con la salud.

Esquema del estudio.

La tabla 3 muestra la distribución de las pruebas a lo largo de las 4 visitas del estudio. La tabla 4 refleja el conocimiento que el paciente y el explorador tenían sobre su estado serológico en cada visita del estudio.

Tabla 3. Esquema del estudio.

	VISITA DE SELECCIÓN	VISITA DE EVALUACIÓN BASAL	VISITA INTERMEDIA (12 semanas post-tratamiento)	VISITA FINAL (48 semanas post-tratamiento)
Criterios de selección	X			
Información al paciente	X			
Firma de consentimiento	X			
Historia clínica		X	X	X
Exploración física		X	X	X
Análisis de sangre		X	X	X
FibroScan®		X	X	X
PHES		X	X	X
FCP		X	X	X
Estudio neuropsicológico		X	X	X
Funcionamiento		X	X	X
Escala HADS		X	X	X
Calidad de vida - SF-36 - CLDQ - CLDQ-VHC		X	X	X

Tabla 4. Conocimiento de la situación virológica (infección activa / RVS).

	VISITA DE SELECCIÓN	VISITA DE EVALUACIÓN BASAL	VISITA INTERMEDIA	VISITA FINAL
Paciente	Si	Si	No	Si
Neuropsicólogo	No aplica	No	No	No

Cálculo del tamaño muestral.

Los estudios realizados en el momento del diseño del estudio indicaban que aproximadamente un 90% de los pacientes que recibieran tratamiento antiviral obtendrían curación virológica, asumiendo en aquel momento un 10% de fracasos al tratamiento antiviral. De acuerdo con estos datos, el tamaño de la muestra previsto garantizaba una potencia del 80% para detectar diferencias de 5 unidades en los diferentes índices cognitivos entre los pacientes que alcanzaran la erradicación y los que no. Por tanto, en el momento del diseño del estudio se previó que el grupo de los pacientes curados se compararía con el de los no curados.

Aceptando un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.2 en un contraste bilateral, una desviación estándar común de 6 y una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%, la inclusión de 126 pacientes que alcanzaran la erradicación y 14 que no lo hicieran hubiera permitido detectar diferencias de 5 unidades en los diferentes índices cognitivos normalizados.

Asimismo, se introdujo un grupo control constituido por individuos sin enfermedad hepática. La inclusión de este grupo se justificó por la necesidad de controlar el fenómeno de aprendizaje y como grupo de referencia externo tanto para la situación basal como para la final. Por la propia logística del estudio se planteó el reclutamiento de 15 sujetos en este grupo control.

Con la inclusión de 15 pacientes en el grupo control y 140 pacientes en el grupo de pacientes VHC (126 con erradicación), asumiendo un riesgo alfa de 0.05, un riesgo beta de 0.2, una tasa de pérdidas de 10% y una desviación estándar común de 7 en los diferentes índices cognitivos junto con un coeficiente

de correlación entre la medida inicial y final de 0.65 se tendría potencia estadística suficiente (80%) para detectar una diferencia de la media entre grupos de 3 unidades. Por tanto, el tamaño muestral estimado permitía a priori la detección de diferencias evolutivas entre los grupos incluidos.

Análisis estadístico.

Las variables cuantitativas se expresan en forma de medias y desviación estándar (DE) y las categóricas como proporciones. Se evaluó la normalidad de la distribución de las variables continuas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones entre variables cuantitativas entre grupos se realizaron mediante la prueba de t-Student (distribución normal) o la prueba U de Mann Whitney (no normales). Las comparaciones intrasujeto se realizaron con la prueba t para muestras pareadas (distribución normal) o el test de Wilcoxon (distribución no normal). El análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas se utilizó para comparaciones múltiples. En el caso del ANOVA para muestras relacionadas se tuvo en cuenta el ajuste de Bonferroni para los análisis post-hoc y la corrección de Greenhouse-Geisser en caso de no cumplirse el principio de esfericidad de Mauchly. Las variables cualitativas se compararon mediante una prueba de χ^2 . La correlación entre variables cuantitativas se analizó mediante el índice de correlación de Pearson. Se realizó un análisis univariante y multivariante mediante regresión logística o mediante regresión lineal múltiple para detectar relaciones independientes de las variables clínicas y bioquímicas con los cambios en los dominios cognitivos. Se incluyeron en los modelos multivariantes aquellas variables que en el análisis univariante

mostraron un valor de $p < 0,1$. Se estimó el valor **delta de Cohen** (d) como medida de tamaño del efecto para evaluar la magnitud del cambio observado (muy pequeño si $d < 0.2$, pequeño si $d = 0.2 - 0.5$, mediano si $d = 0.5 - 0.8$ y grande si $d > 0.8$). Para evaluar la relevancia clínica de los cambios observados en la CVRS se consideró un 5% como la **DMCI**. Globalmente se estableció para estos cálculos un valor alfa < 0.05 (bilateral) como significativo. El análisis de los datos se realizó usando SPSS Statistics versión 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Consideraciones éticas.

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón con fecha 22 de junio de 2015 (Acta 08/2015 en anexo 4). Todos los pacientes fueron adecuadamente informados acerca del objetivo del estudio, de las pruebas a realizar y de la duración del seguimiento. Se les ofreció suficiente tiempo para la lectura de la hoja de información y se resolvieron las dudas antes de la inclusión. Todos los pacientes firmaron la hoja de información del estudio y el consentimiento informado por duplicado y recibieron copia de éste. El estudio se realizó siguiendo los principios y las normas éticas básicas que tienen su origen en la Declaración de Helsinki (versión revisada de Fortaleza, Brasil, 2013).

VI. RESULTADOS

Características de los pacientes incluidos.

Entre el 30 de abril de 2015 y el 1 de marzo de 2017 un total de 912 pacientes monoinfectados iniciaron tratamiento para la hepatitis C con AAD en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Se incluyeron en el estudio un total de 152 pacientes de forma consecutiva, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión y con el tamaño muestral estimado previamente. El ritmo medio de inclusión de pacientes en el estudio fue de 2-3 pacientes a la semana. La última visita de seguimiento del último paciente incluido se completó el 14 de marzo de 2018.

El flujo de pacientes durante el estudio queda representado en la figura 3. Durante el seguimiento un paciente falleció en el postoperatorio inmediato de un colangiocarcinoma rápidamente progresivo. Quince pacientes (9.9%) abandonaron el estudio por pérdida del seguimiento. Los 15 pacientes que abandonaron el estudio presentaron con mayor frecuencia historia previa de consumo de drogas por vía parenteral (38.1% vs 10.2%; $p=0.003$) y no habían recibido tratamiento antiviral previo (78.3% vs. 47.3%; $p=0.005$). El resto de las características demográficas, clínicas o analíticas fueron similares a la de los 136 pacientes que completaron el seguimiento.

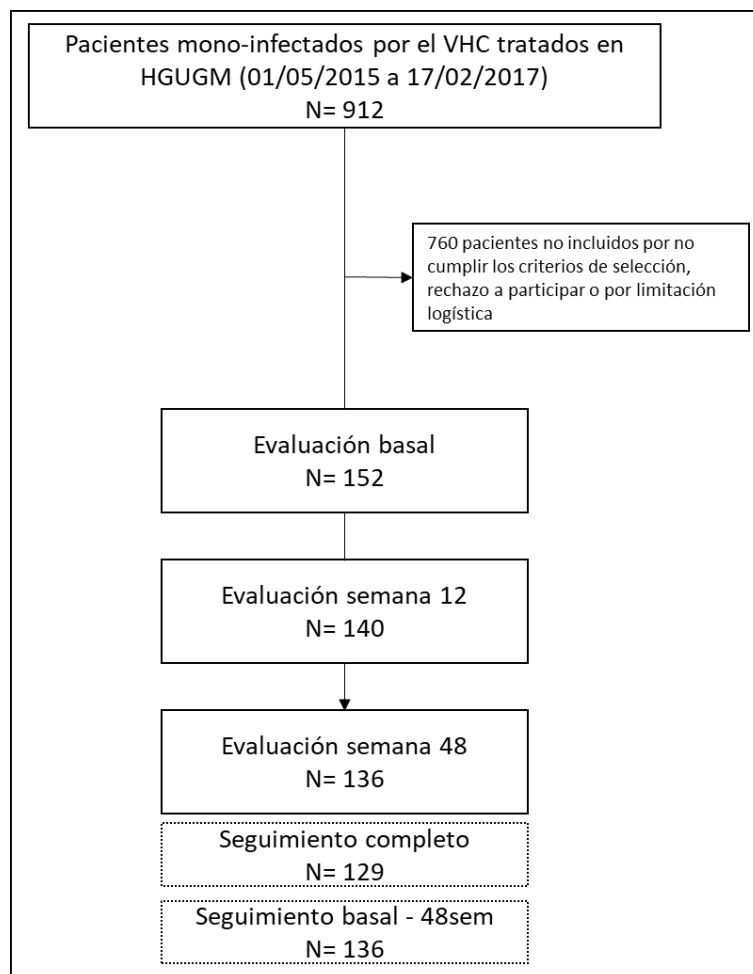


Figura 3. Flujo de pacientes mono-infectados por el VHC incluidos en el estudio. VHC: virus de la hepatitis C.

Las tablas 5 y 6 muestran las características basales de los pacientes del estudio. De forma general, el 57.2% fueron varones con una edad media de 57.4 (10.7) años. El 14.1% de los pacientes presentaba historia previa de consumo de drogas por vía parenteral y el 19,5% historia previa de consumo patológico de alcohol. Los genotipos 1a (17.2%) y 1b (68.9%) del VHC fueron los más frecuentes. El 48% de los pacientes había sido tratado con interferón y el tiempo de evolución de la infección por VHC desde el diagnóstico hasta la inclusión en el estudio fue de 18 (11) años. El 11.2% y el 11.8% recibían tratamiento con antidepresivos y/o benzodiacepinas en el momento de la inclusión. Dentro de la cohorte, 51 (33.6%) pacientes fueron diagnosticados de cirrosis (grupo cirrosis).

Tabla 5. Características demográficas y clínicas basales.

Característica	Todos los pacientes N=152	Cirrosis		p
		No N=101	Si N=51	
Varón (n, %)	87 (57.2%)	54 (53.5%)	33 (64.7%)	0.125
Edad (años)	57.4 (10.7)	56.4 (10.9)	59.3 (10.1)	0.113
Tiempo de escolarización (años)	11.3 (4.4)	11.9 (4.3)	9.7 (4.4)	0.003
IMC (kg/m ²)	27.1 (4.8)	26.2 (4.3)	28.8 (5.7)	0.002
<i>Enfermedades previas</i>				
HTA (n, %)	41 (27%)	24 (23.8%)	17 (33.3%)	0.209
DM2 (n, %)	21 (13.8%)	6 (5.9%)	15 (29.4%)	<0.001
Dislipemia (n, %)	8 (5.3%)	6 (5.9%)	2 (3.9%)	0.461
Hipotiroidismo (n, %)	14 (9.2%)	10 (9.9%)	4 (7.8%)	0.464
Depresión (n, %)	19 (12.5%)	12 (11.9%)	7 (13.7%)	0.745
Ansiedad (n, %)	10 (6.6%)	6 (5.9%)	4 (7.8%)	0.655
Enfermedad ORL	49 (32.2%)	30 (29.7%)	19 (37.3%)	0.347
Enfermedad respiratoria	32 (21.1%)	21 (20.8%)	11 (21.6%)	0.912
Enfermedad gastrointestinal	59 (39.1%)	42 (42%)	17 (33.3%)	0.302
Enfermedad genitourinaria	53 (35.3%)	32 (32.3%)	21 (41.2%)	0.283
Enfermedad músculo-esquelética	59 (39.1%)	40 (40%)	19 (37.3%)	0.744
Enfermedad neurológica	20 (13.2%)	13 (13%)	7 (13.7%)	0.901
Enfermedad hematológica	21 (13.9%)	14 (14%)	7 (13.7%)	0.963
Enfermedad dermatológica	35 (23.2%)	23 (23%)	12 (23.5%)	0.942
<i>Hábitos tóxicos</i>				
Tabaco (n, %)				0.332
- Nunca fumador	37 (24.8%)	28 (28.6%)	9 (17.6%)	
- Exfumador	55 (36.9%)	35 (35.7%)	20 (39.2%)	
- Fumador activo	57 (38.3%)	35 (35.7%)	22 (43.1%)	
ExADVP (n, %)	21 (14.1%)	10 (10.2%)	11 (21.6%)	0.059
Metadona (n, %)				0.962
- Previamente	5 (3.4%)	3 (3.1%)	2 (3.9%)	
- Actualmente	3 (2%)	2 (2%)	1 (2%)	
Abuso previo de alcohol (n, %)	29 (19.5%)	13 (13.3%)	16 (31.4%)	0.016
Consumo actual no patológico	6 (3.9%)	3 (3%)	3 (6%)	0.322
<i>Hepatitis C</i>				
Genotipo (n, %)				0.102
- 1a	26 (17.2%)	22 (22%)	4 (7.8%)	
- 1b	104 (68.9%)	68 (68%)	36 (70.6%)	
- 2	2 (1.3%)	1 (1%)	1 (2%)	
- 3	9 (6.0%)	5 (5%)	4 (7.6%)	
- 4	10 (6.6%)	4 (4%)	6 (11.8%)	
ARN (log)	6.4 (6.6)	6.4 (6.6)	6.4 (6.6)	0.842
Tratamiento antiviral previo basado en IFN (n, %)	73 (48%)	50 (49.5%)	23 (45.1%)	0.608
Tiempo de evolución de infección (años)	18 (11)	18.7 (9.9)	16.8 (12.0)	0.317

Continúa en la siguiente página

Característica	Todos los pacientes N=152	Cirrosis		p
		No N=101	Si N=51	
<i>Tratamiento habitual</i>				
Antidepresivos	17 (11.2%)	10 (10%)	7 (13.7%)	0.326
Benzodiacepinas	18 (11.8%)	10 (10%)	8 (15.7%)	0.216
Diuréticos	19 (12.5%)	7 (7%)	12 (23.5%)	0.005
Betabloqueantes	22 (14.6%)	9 (9%)	13 (26%)	0.006
Hipoglicemiantes	20 (13.2%)	7 (7%)	13 (26%)	0.002
Otros fármacos	100 (65.8%)	63 (62.4%)	37 (72.5%)	0.143

Tabla 6. Características bioquímicas y elastográficas basales.

Característica	Todos los pacientes N=152	Cirrosis		p
		No N=101	Si N=51	
Laboratorio				
Hemoglobina (g/dL)	14.9 (1.5)	15.2 (1.3)	14.4 (1.5)	0.004
VCM	91.4 (5)	91.1 (4.6)	92.1 (5.9)	0.271
Leucocitos (10e9/L)	6.6 (2.4)	6.8 (2.5)	6.1 (2.0)	0.081
Plaquetas (10e9/L)	171 (64)	194 (55)	124 (53)	<0.001
INR	1.10 (0.30)	1.07 (0.28)	1.13 (0.29)	0.291
AST (UI/L)	64 (54)	62 (62)	69 (38)	0.023
ALT (UI/L)	76 (72)	80 (84)	68 (38)	0.358
Fosfatasa alcalina (UI/L)	81 (34)	72 (22)	100 (44)	<0.001
GGT (UI/L)	79 (88)	75 (98)	87 (62)	0.417
Bilirrubina (mg/dL)	0.8 (0.5)	0.6 (0.3)	1.0 (0.7)	0.001
Albúmina (g/dL)	4.2 (0.4)	4.4 (0.3)	3.9 (0.5)	<0.001
TSH	2.3 (1.4)	2.2 (1.2)	2.5 (1.8)	0.259
Vitamina B12 (ng/L)	504 (256)	461 (197)	590 (334)	0.035
Ácido fólico (µg/L)	10 (4)	10.1 (4.3)	9.9 (3.4)	0.772
Glucosa (mg/dL)	103 (32)	99 (32)	109 (33)	0.098
Creatinina (mg/dL)	0.8 (0.2)	0.8 (0.2)	0.8 (0.2)	0.792
Urea (mg/dL)	33 (11)	33 (11)	32 (11)	0.745
Sodio	141 (3)	141 (3)	141 (2)	0.133
Potasio	4.4 (0.4)	4.4 (0.4)	4.4 (0.4)	0.237
Triglicéridos (mg/dL)	108 (79)	108 (89)	107 (55)	0.956
Colesterol total (mg/dL)	162 (31)	167 (31)	152 (30)	0.006
Colesterol LDL (mg/dL)	90 (28)	94 (28)	53 (49)	0.028
Colesterol HDL (mg/dL)	52 (16)	53 (16)	49 (15)	0.077
Proteína C reactiva (mg/dL)	0.4 (0.8)	0.6 (1.2)	0.4 (0.4)	0.963
Elastografía				
Elastograma (kpa)	14.5 (11.7)	10.0 (5.2)	24.5 (15.4)	<0.001
CAP (dB/m)	247 (58)	248 (58)	243 (58)	0.605

Los pacientes con cirrosis (tabla 5) presentaron un mayor índice de masa corporal (IMC) [28.8 (5.7) kg/m² vs 26.2 (4.3) kg/m²; p=0.002] y un menor tiempo de escolarización [9.7 (4.4) años vs 11.9 (4.3) años; p=0.002] así como una mayor prevalencia de DM2 (29.4% vs 5.9%; p<0.001) y de abuso previo de alcohol (31.4% vs. 13.3%; p=0.016) que los pacientes sin cirrosis. Los pacientes con cirrosis recibieron más frecuentemente tratamiento con fármacos hipoglicemiantes (26% vs 7%), diuréticos (23.5% vs 7%; p=0.005) y betabloqueantes (26% vs 9%; p=0.006). No hubo otras diferencias significativas respecto a la historia previa de ansiedad o depresión, otras enfermedades, hábitos tóxicos o características de la infección por VHC.

En el grupo de pacientes con cirrosis (tabla 7), el 45.1% presentaba varices esofágicas. En las pruebas de imagen el 62.7% presentaba signos de hipertensión portal y el 13.7% circulación colateral. Respecto al grado de descompensación de la enfermedad hepática, la puntuación MELD fue de 8.2 (2.4) puntos y el 27.5% de los pacientes había presentado alguna descompensación de la cirrosis antes de la inclusión. La descompensación más frecuente fue la ascitis (19.6%) seguida de la hemorragia por varices (3.9%) y el hidrotórax (3.9%). Tres pacientes (5.9%) habían sido diagnosticados previamente de hepatocarcinoma, en remisión completa en el momento de la inclusión. Seis (11.8%) pacientes presentaban historia previa de EH manifiesta con una media de 1.7 episodios de EH grado IV.

Tabla 7. Características de la enfermedad hepática en pacientes con cirrosis.

Característica	Cirrosis N = 51
MELD (puntos)	8.2 (2.4)
Varices esofágicas (n, %)	23 (45.1%)
Gastropatía hipertensiva (n, %)	16 (31.4%)
Hipertensión portal en pruebas de imagen (n, %)	32 (62.7%)
Colaterales en pruebas de imagen (n, %)	7 (13.7%)
<i>Descompensaciones previas</i>	
Ascitis (n, %)	10 (19.6%)
Hidrotórax (n, %)	2 (3.9%)
Peritonitis bacteriana espontánea (n, %)	0 (0%)
Otras infecciones (n, %)	1 (2%)
Hemorragia por varices esofágicas (n, %)	2 (3.9%)
Hemorragia no hipertensiva (n, %)	2 (3.9%)
Síndrome hepatopulmonar (n, %)	0 (0%)
Hepatocarcinoma previo (n, %)	3 (5.9%)
Cualquier descompensación (n, %)	14 (27.5%)
<i>Encefalopatía hepática</i>	
EH manifiesta (n, %)	6 (11.8%)
Número de episodios	2 (1.1)
Número de episodios de EH grado IV	1.7 (1.0)
Tratamiento con lactulosa (n, %)	3 (50%)
Tratamiento con rifaximina (n, %)	5 (83.3%)
Necesidad de ingreso (n, %)	3 (50%)

El tratamiento antiviral que recibieron los pacientes puede consultarse en la tabla 8. El 98.7% (150/152) de los pacientes alcanzó RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento. Solo 2 pacientes no lograron erradicar el VHC, un paciente cirrótico y otro no cirrótico.

Tabla 8. Esquema de tratamiento antiviral recibido y resultado.

	Todos los pacientes N=152	Cirrosis		p
		No N=101	Si N=51	
Tratamiento recibido				
Sofosbuvir + ribavirina	3 (2%)			
Sofosbuvir + ledipasvir + ribavirina	11 (7.2%)			
Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina	3 (2%)			
Dasabuvir + ombitasvir + paritaprevir+ ritonavir + ribavirina	31 (20.4%)			
Dasabuvir + ombitasvir + paritaprevir+ ritonavir	62 (40.8%)			
Sofosbuvir + ledipasvir	37 (24.3%)			
Sofosbuvir + daclatasvir	2 (1.3%)			
Glecaprevir + pibrentasvir	1 (0.7%)			
Elbasvir + grazoprevir	2 (1.3%)			
Esquemas y duración				
Basado en sofosbuvir	56 (36.8%)	31 (30.8%)	25 (49%)	0.022
Basado en dasabuvir + ombitasvir + paritaprevir+ ritonavir	92 (60.5%)	68 (67.6%)	24 (48%)	0.016
Incluye ribavirina	48 (31.6%)	21 (20.8%)	27 (52.9%)	<0.001
Duración 8 semanas	6 (4%)	5 (5%)	1 (2%)	0.002
Duración 12 semanas	116 (75.3%)	84 (83.6%)	32 (62.3%)	0.002
Duración 24 semanas	30 (19.7%)	12 (12%)	18 (35.3%)	0.002
Resultado				
Respuesta viral sostenida	150 (98.7%)	100 (99%)	50 (98%)	0.56

El grupo control incluyó 15 sujetos sanos, sin enfermedad hepática. No hubo diferencias significativas entre las características previamente seleccionadas para el emparejamiento (tabla 9): sexo varón (57.2% en el grupo con VHC vs 60% en el grupo control; $p= 0.531$), edad [57.4 (10.7) años vs 53.4 (7.6) años; $p= 0.161$] y años de educación [11.1 (4.4) años vs 12.9 (3.5) años].

Tabla 9. Bondad del emparejamiento con los controles.

Característica	Grupo VHC	Controles	p
Sexo varón	57.20%	60%	0.531
Edad (años)	57.4 (10.7)	53.4 (7.6)	0.161
Tiempo de escolarización (años)	11.1 (4.4)	12.9 (3.5)	0.134

OBJETIVO 1-A: Describir la función cognitiva de los pacientes con VHC de acuerdo con el grado de lesión hepática y su evolución tras la erradicación del VHC.

En la evaluación basal, el grupo global de pacientes con VHC presentó una puntuación en el CI premórbido [105.6 (10.4) puntos], en el CI estimado [102.7 (10.4) puntos] y en las puntuaciones T de los distintos índices cognitivos en el rango de normalidad (puntuación T igual a 50 +/-10 puntos).

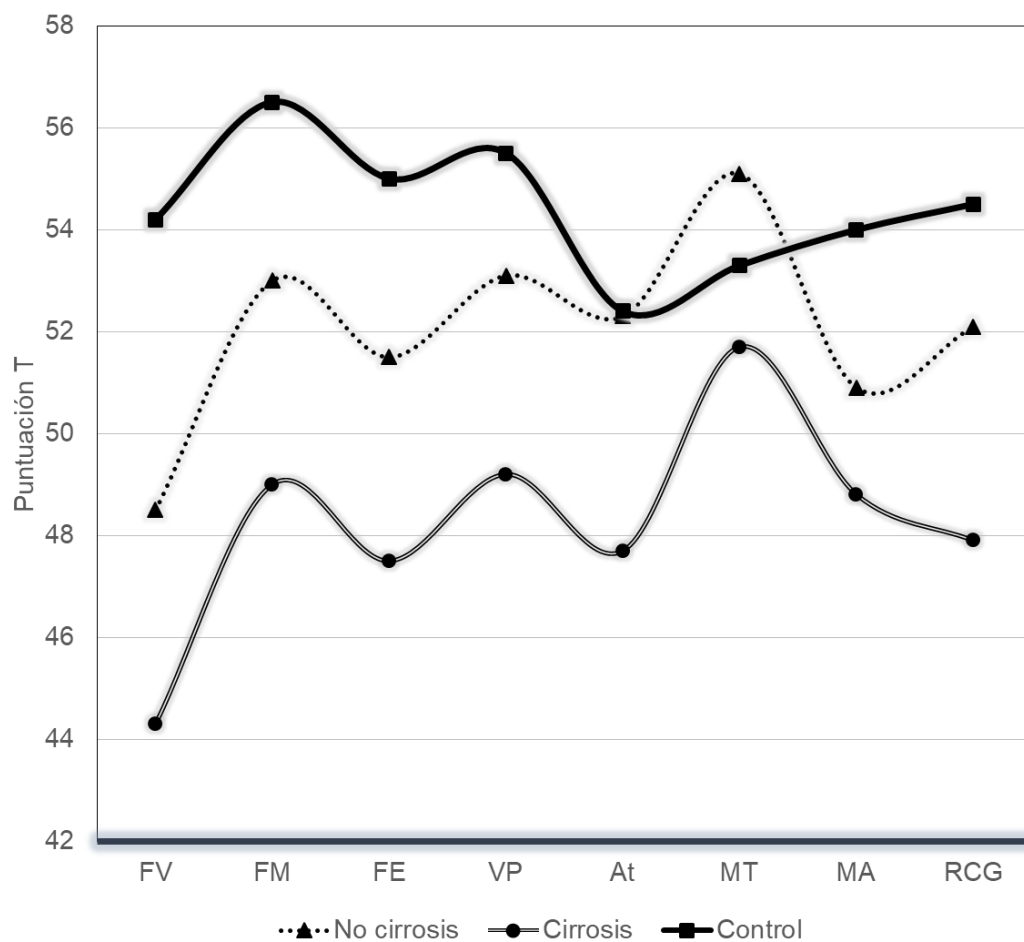


Figura 4. Índices cognitivos en la visita basal. FV: función visuoespacial. FM: función motora. FE: función ejecutiva. VP: velocidad de procesamiento. At: atención. MT: memoria de trabajo. MA: memoria de aprendizaje. RCG: rendimiento cognitivo global.

Los pacientes cirróticos (figura 4) presentaron peor puntuación que los no cirróticos en las funciones visuoespacial [44.3 (10.9) puntos vs 48.5 (9.3) puntos; $p=0.025$], motora [49.0 (11.4) puntos vs 53.0 (7.0) puntos; $p=0.042$], ejecutiva [47.5 (8.3) puntos vs 51.5 (7.8) puntos; $p=0.005$] y en los índices de atención [47.7 (9.7) puntos vs 52.3 (6.8) puntos; $p=0.004$] y de memoria de trabajo [51.7 (9.5) puntos vs 55.1 (8.2) puntos; $p=0.036$]. Las puntuaciones en el rendimiento cognitivo global [47.9 puntos (7.5) vs 52.1 (6.0) puntos; $p=0.001$], en el PHES [-0.1 (3.3) puntos vs 1.65 (2.0) puntos; $p=0.002$] y en la frecuencia crítica del parpadeo [39.2 (3.1) Hz vs 40.6 (3.0) Hz; $p=0.022$], también fueron significativamente menores en estos pacientes. Los pacientes con infección por VHC, tanto cirróticos como no cirróticos, presentaron en la evaluación basal un CI premórbido normal (104.3 (9.2) puntos vs 104.7 (10.9) puntos; $p=0.689$) y similar al del grupo control lo que indica que la cohorte estudiada no presenta un deterioro cognitivo o intelectual innato.

En la tabla 10 puede observarse el porcentaje de déficits cognitivos observado en los pacientes en relación con el grado de afectación. Comparado con los no cirróticos, los pacientes cirróticos presentaron mayor porcentaje de déficit en la función visuoespacial (45,1% vs 25,5%; $p=0.013$), la velocidad de procesamiento (17.6% vs. 7%; $p=0.045$), la atención (15.7% vs. 5%; $p=0.03$) y el rendimiento cognitivo global (11.8% vs. 3%; $p=0.039$). Ningún individuo del grupo control presentó deterioro cognitivo.

Tabla 10. Frecuencia de dominios cognitivos alterados (puntuación T menor de 40 puntos) en la evaluación basal.

Índice cognitivo	Todos los pacientes N=152	No cirrosis N = 101	Cirrosis N = 51	p
Función visuoespacial	48 (31.6%)	25 (25.5%)	23 (45.1%)	0.013
Función motora	7 (8.6%)	5 (5.1%)	7 (14%)	0.063
Función ejecutiva	17 (11.2%)	8 (7.9%)	9 (17.6%)	0.066
Velocidad de procesamiento	16 (10.5%)	7 (7%)	9 (17.6%)	0.045
Atención	13 (8.6%)	5 (5%)	8 (15.7%)	0.030
Memoria de trabajo	10 (6.6%)	4 (4%)	6 (11.8%)	0.072
Memoria y aprendizaje	20 (13.2%)	13 (12.9%)	7 (15.9%)	0.402
Rendimiento cognitivo global	9 (5.9%)	3 (3%)	6 (11.8%)	0.039
Deterioro cognitivo	35 (23%)	16 (15.8%)	19 (37.3%)	0.003

En el momento de la visita basal (antes de iniciar tratamiento antiviral), **16 (15.8%) pacientes no cirróticos y 19 (37.3%) pacientes cirróticos presentaron deterioro cognitivo** (déficit en 2 o más índices cognitivos, es decir, al menos 2 índices se encontraban 1 DE por debajo de la media de la población de referencia) (p=0.003).

La figura 5 muestra la evolución de la puntuación del estudio neuropsicológico en la visita basal y durante el seguimiento de los pacientes que alcanzaron RVS.

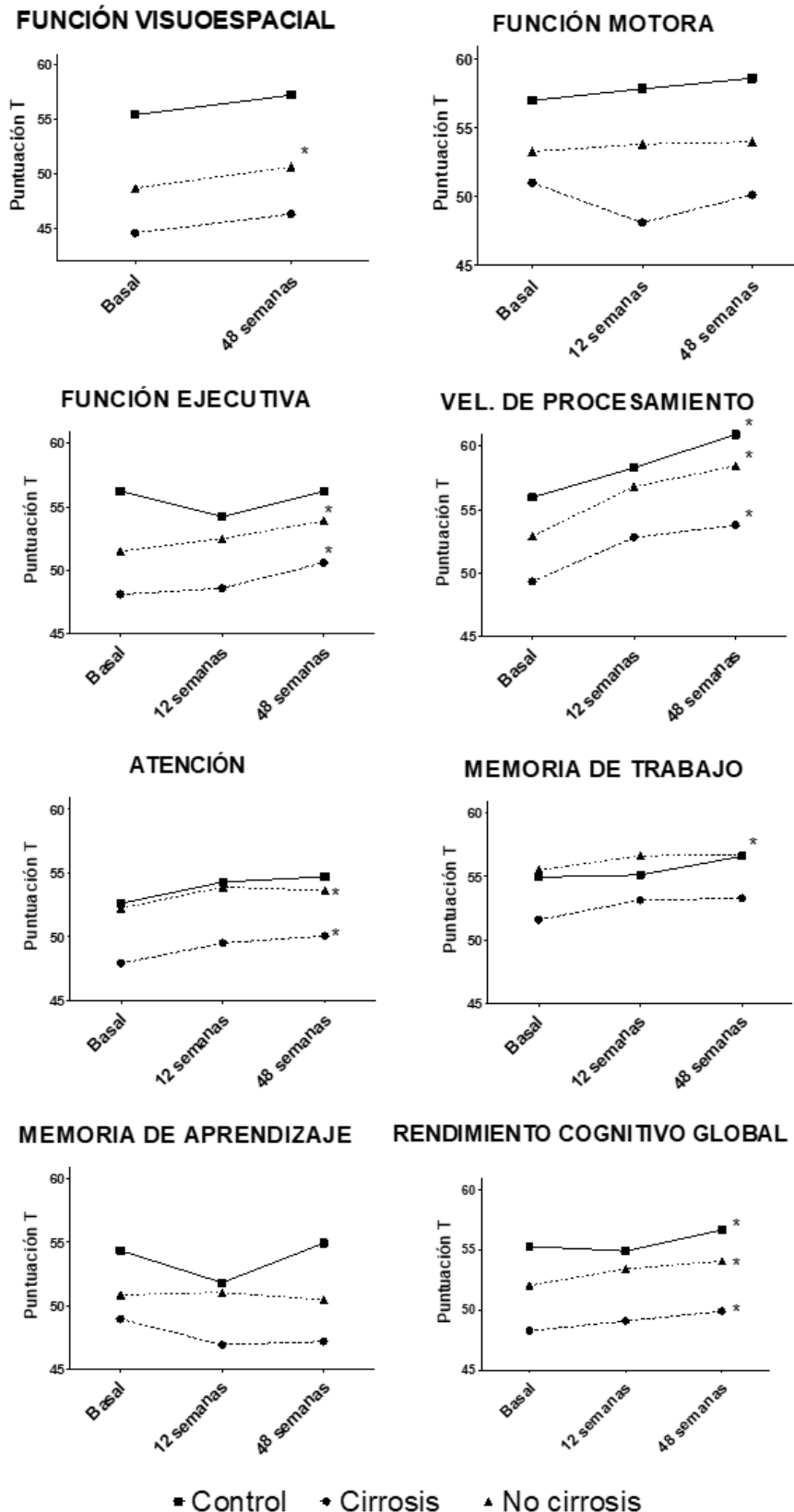


Figura 5. Evolución de las puntuaciones T en cada grupo. * indica diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre la evaluación basal y la evaluación a las 48 semanas de completar el tratamiento antiviral.

Después de la erradicación del VHC en los **pacientes sin cirrosis** (figura 5) se observó una mejoría del PHES [1.61 (1.9) puntos en visita basal vs 2.09 (1.72) puntos en visita de 48 semanas; $p=0.006$], FCP [40.5 (2.8) Hz vs. 41.5 (3.2) Hz; $p<0.001$], función visuoespacial [48.7 (8.9) puntos vs 50.6 (10.1); $p=0.009$], función ejecutiva [51.5 (8.1) puntos vs 53.6 (6.9) puntos; $p<0.001$], velocidad de procesamiento [52.9 (8.3) puntos vs 58.4 (7.8) puntos; $p<0.001$], atención [52.2 (7.0) puntos vs 53.6 (6.0) puntos; $p<0.001$], y en la memoria de trabajo [55.5 (8.2) puntos vs 56.7 (8.04) puntos; $p=0.035$].

En el grupo de **pacientes cirróticos** (figura 5), los pacientes presentaron una mejoría en la puntuación del PHES [0.25 (2.8) puntos vs 1.44 (2.5) puntos; $p<0.001$], función ejecutiva [48.1 (8.4) puntos vs 50.6 (9.2) puntos; $p=0.004$], velocidad de procesamiento [49.7 (8.9) puntos vs 54.9 (10.7) puntos; $p<0.001$] y de la atención [48.4 (9.4) puntos vs 50.8 (7.1) puntos; $p=0.001$].

El rendimiento cognitivo global mejoró tras la erradicación del VHC tanto en pacientes sin cirrosis [52.0 (6.0) puntos vs 53.8 (5.3) puntos; $p<0.001$] como en pacientes cirróticos [48.6 (7.6) puntos vs 50.6 (7.0) puntos; $p<0.001$].

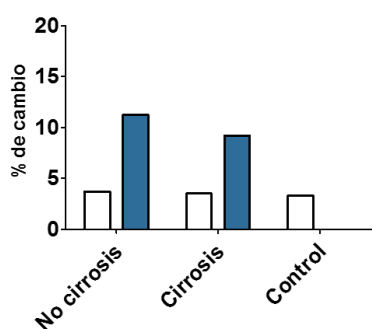
En el grupo de **sujetos sanos** se observó una mejoría en el PHES [1.92 (1.5) puntos vs 2.7 (1.8) puntos; $p=0.003$], velocidad de procesamiento [55.9 (5.9) puntos vs 60.9 (5.8) puntos; $p=0.035$] y el rendimiento cognitivo global [55.3 (3.8) puntos vs 56.7 (3.2) puntos; $p=0.047$].

El grado de mejoría fue similar en ambos grupos de pacientes, de manera que los porcentajes de cambio en los dominios cognitivos fueron similares entre pacientes cirróticos y no cirróticos.

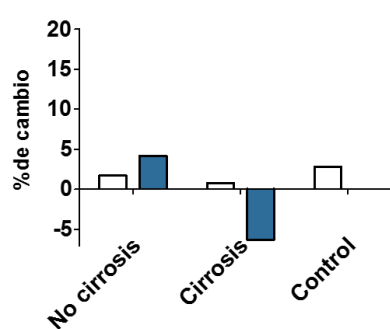
Dada la trascendencia clínica asociada a la presencia de deterioro cognitivo, se evaluó como grupo de especial interés el de aquellos pacientes que lo presentaban en la evaluación basal. Así, los pacientes con **deterioro cognitivo basal** presentaron una mayor mejoría porcentual que los pacientes sin deterioro cognitivo basal (figura 6) En el grupo de pacientes sin cirrosis estas diferencias fueron significativas para la función ejecutiva [10.3% (13.8) vs 4.1% (8.4); $p=0.029$], atención (9.7% (10.0) vs 2.0% (4.5); $p=0.012$) y en el **rendimiento cognitivo global** (7.8% (6.8) vs. 2.8% (3.9); $p=0.024$). En los pacientes cirróticos se encontró una diferencia significativa en la atención (18.2% (18.7) vs 1.2% (5.0); $p=0.005$) y **rendimiento cognitivo global** 7.5 (7.2) vs 3.0 (4.4); $p=0.044$),

Cabe destacar que en el grupo de controles sanos no había sujetos con deterioro cognitivo basal. En ellos, el porcentaje de mejoría en el rendimiento cognitivo global fue equivalente al de los pacientes VHC sin deterioro cognitivo basal, y significativamente inferior al de los pacientes con deterioro cognitivo basal.

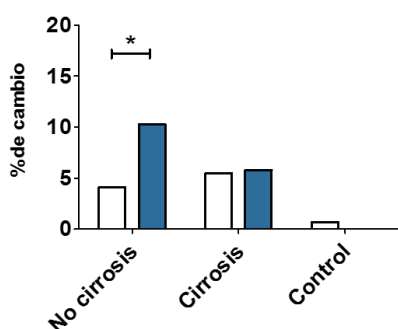
FUNCIÓN VISUOESPACIAL



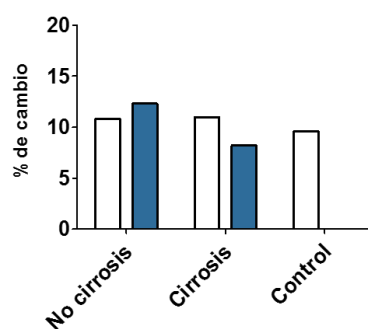
FUNCIÓN MOTORA



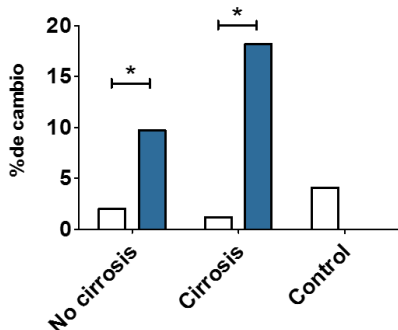
FUNCIÓN EJECUTIVA



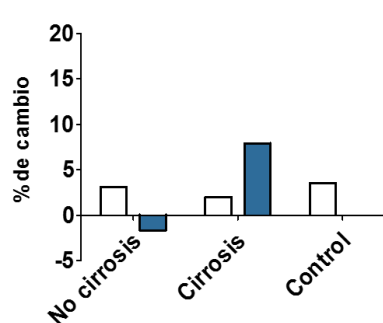
VEL. DE PROCESAMIENTO



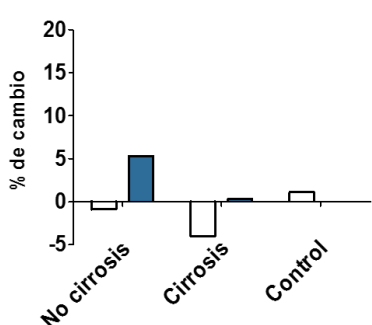
ATENCIÓN



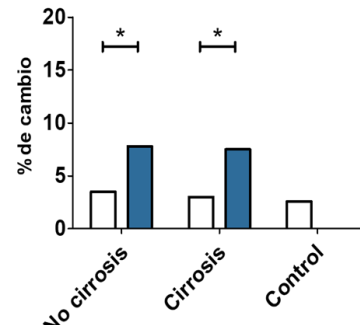
MEMORIA DE TRABAJO



MEMORIA Y APRENDIZAJE



RENDIMIENTO COGNITIVO GLOBAL



□ No deterioro cognitivo basal

■ Deterioro cognitivo basal

Figura 6: porcentaje de cambio en los dominios cognitivos y en el rendimiento cognitivo global tras la erradicación del VHC en función de la presencia de deterioro cognitivo en la evaluación basal. * indica significación estadística ($p < 0.05$).

En la figura 7 se muestra la puntuación de las distintas pruebas e índices cognitivos al final del seguimiento de los pacientes que alcanzaron RVS. A pesar de que los pacientes de ambos grupos presentaron un rendimiento cognitivo dentro de los valores normales después de la erradicación del VHC, los pacientes cirróticos continuaron puntuando significativamente peor que los no cirróticos en la FCP [41.5 (3.2) Hz vs 40.0 (3.3) Hz; $p=0.016$], en las funciones motora [53.9 (6.8) puntos vs 49.5 (10.4) puntos; $p=0.014$] y ejecutiva [53.9 (7.2) puntos vs 50.5 (9.0) puntos; $p=0.028$], en la velocidad de procesamiento [58.4 (8.0) puntos vs 53.6 (12.4) puntos; $p=0.021$], atención [53.7 (6.0) puntos vs 50.0 (8.4) puntos; $p=0.003$], memoria de trabajo [56.7 (7.9) puntos vs 53.0 (9.9) puntos; $p=0.022$] y en la memoria de aprendizaje [50.6 (7.2) puntos vs 47.7 (8.4) puntos; $p=0.041$]. En consecuencia, la función cognitiva global final fue significativamente peor en los pacientes cirróticos [49.8 puntos (8.1) vs 54.1 puntos (5.8); $p=0.002$].

Finalmente, el porcentaje de pacientes con **deterioro cognitivo al final del seguimiento** disminuyó tanto en los pacientes sin cirrosis (15.8% en la evaluación basal vs 6.7% en la evaluación final; $p<0.001$) como en los cirróticos (37.3% vs. 26.7%; $p<0.001$) tras la erradicación.

La correlación entre el rendimiento cognitivo global y el resto de los parámetros estudiados en las distintas visitas de este estudio se puede observar en la tabla 11.

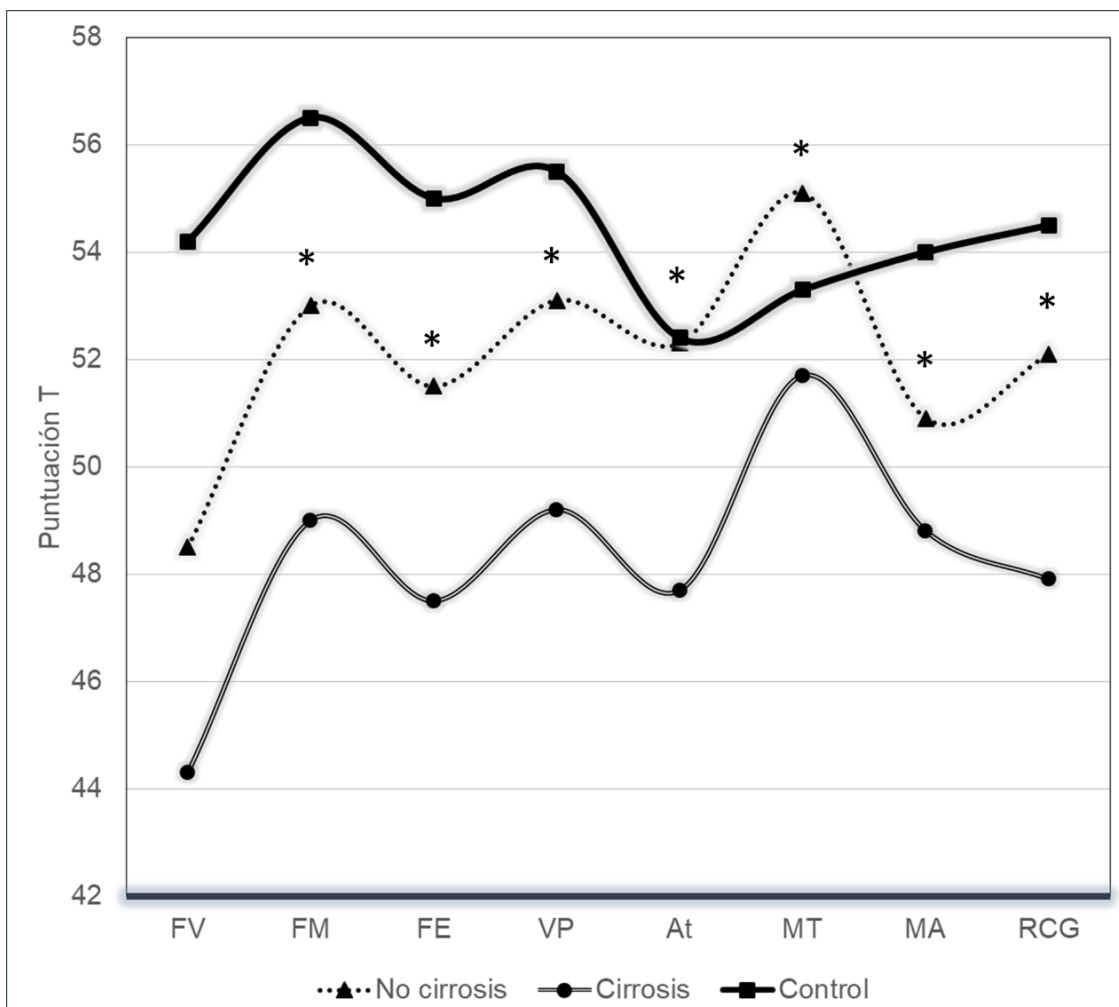


Figura 7: Puntuación de los distintos índices cognitivos en función del grado de lesión hepática en semana 48. * indica diferencias significativas entre el grupo de pacientes con cirrosis y el grupo de pacientes cirróticos ($p < 0.05$). FV: función visuoespacial. FM: función motora. FE: función ejecutiva. VP: velocidad de procesamiento. At: atención. MT: memoria de trabajo. MA: memoria de aprendizaje. RCG: rendimiento cognitivo global.

Tabla 11. Coeficientes de correlación entre el rendimiento cognitivo global y la escala de funcionamiento FAST, las escalas HADS y las escalas de CVRS durante el estudio. * indica significación estadística ($p < 0.05$).

Visita	FAST	HADS ansiedad	HADS depresión	SF36 Físico	SF-36 Mental	CLDQ	CLDQ-VHC
Basal	-0.464*	-0.302*	-0.425*	0.324*	0.382*	0.481*	0.576*
Semana 12	-0.459*	-0.235*	-0.363*	0.453*	0.160	0.497*	0.56*
Semana 48	-0.390*	-0.307*	-0.234*	0.401*	0.224*	0.438*	0.462*

OBJETIVO 1-B: Describir el estado de ánimo y el funcionamiento en pacientes con VHC de acuerdo con el grado de lesión hepática y su evolución tras la erradicación del VHC.

Referente al estado de ánimo, los pacientes cirróticos puntuaron peor en la escala de depresión [5.9 (4.4) puntos vs. 3.6 (3.2) puntos; $p=0.005$] que los pacientes sin cirrosis. La erradicación del VHC (figura 8, paneles A y B) se asoció con una mejoría en la ansiedad [6.5 (3.7) puntos vs. 5.5 (3.4) puntos; $p=0.023$; $d=0.28$] en los pacientes sin cirrosis y de la depresión [5.5 (4.4) puntos; $p=0.041$; $d=0.42$] en los cirróticos. Al finalizar el seguimiento la puntuación en las escalas de ansiedad y de depresión fue similar entre los pacientes con VHC y los controles.

El rendimiento cognitivo global se correlacionó con la puntuación de las escalas HADS-ansiedad (basal $r=-0.302$, intermedia $r=-0.235$, final $r=-0.307$; $p<0.05$) y HADS-depresión (basal $r=-0.425$, intermedia $r=-0.363$, final $r=-0.234$; $p<0.05$) en todas las visitas (tabla 11).

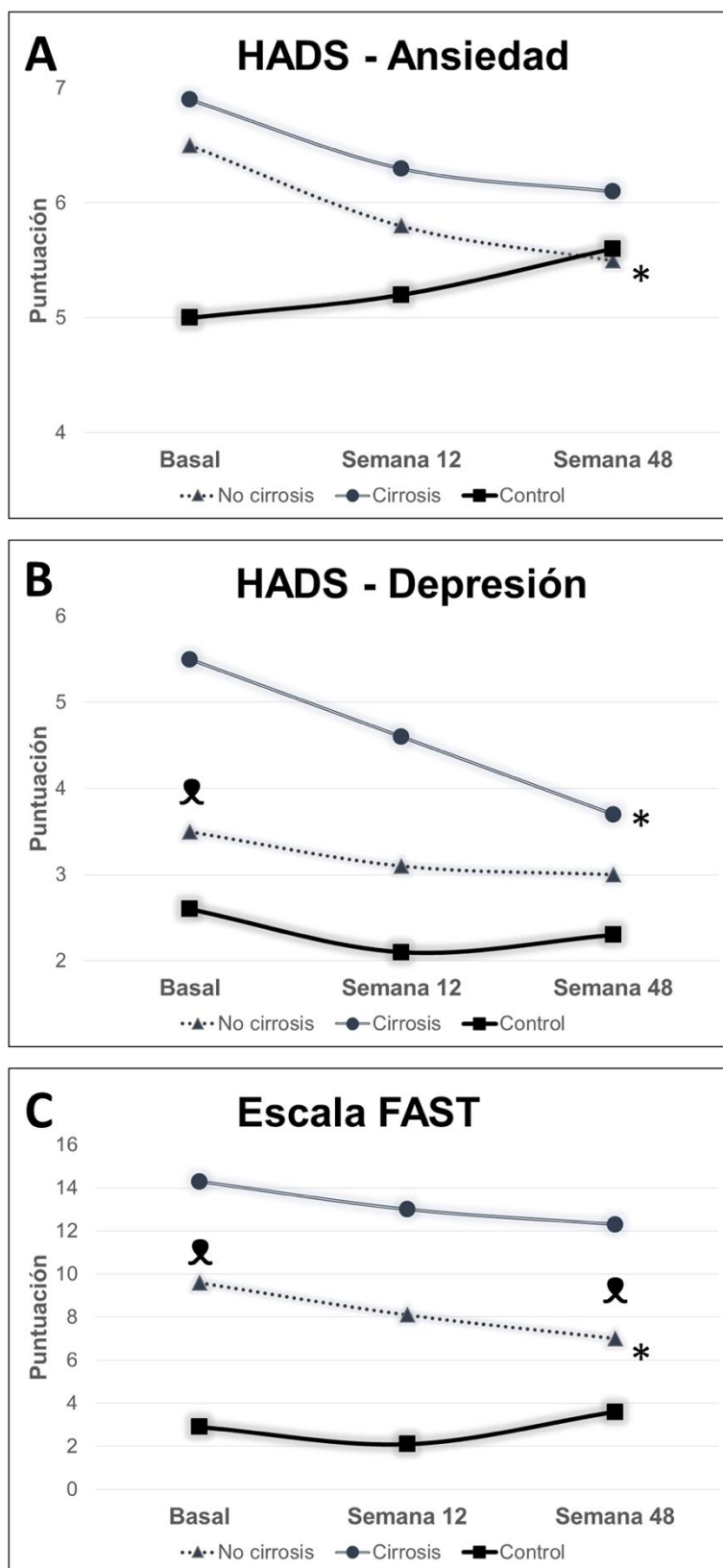


Figura 8. Evolución de la puntuación en la escala HADS - ansiedad (panel A) y depresión (panel B) y en la escala FAST de funcionamiento (panel C). * indica significación estadística ($p < 0,05$) durante el seguimiento. x indica significación estadística entre los grupos de pacientes con cirrosis y sin cirrosis.

Los pacientes cirróticos presentaron una mayor afectación funcional que los pacientes no cirróticos tanto en la evaluación basal [15.1 (11.7) puntos vs. 9.3 (7.9) puntos; $p=0.002$] como en la final [12.1 (12.4) puntos vs 6.8 (8.2) puntos; $p=0.014$]. El funcionamiento se correlacionó de forma significativa con el rendimiento cognitivo global en cada visita (basal $r=-0.464$, intermedia $r=-0.459$, final $r=-0.390$; $p<0.001$).

Tras la eliminación de la infección por VHC (figura 8, panel C) los pacientes sin cirrosis presentaron una mejoría significativa del funcionamiento [9.3 (7.9) puntos vs 6.8 (8.2) puntos; $p<0.001$. Delta de Cohen (d)=0.32]. Sin embargo, en los pacientes con cirrosis no se objetivaron cambios estadísticamente significativos.

Los factores asociados de forma independiente al funcionamiento tras la erradicación viral fueron la presencia de discapacidad [$B=10.7$, IC 95% (6.3 - 15.1)], el hábito tabáquico activo [$B=2.0$, IC 95% (0.5 - 3.6)], el consumo de metadona actual [$B=8.40$, IC 95% (2.7 - 14.0)], la puntuación de la escala HADS-depresión [$B=0.7$, IC 95% (0.3 - 1.1)], la presencia de deterioro cognitivo [$B=5.3$, IC 95% (1.1-9.6)] y los años de educación [$B=-0.6$, IC 95% (-0.9 - -0.2)] ($R\text{ modelo}=0.715$, $p<0.001$).

Cabe destacar que el grupo de pacientes con cirrosis, que no mostró una mejoría funcional significativa, presentaba un mayor número de factores asociados a peor capacidad funcional como mayor prevalencia de deterioro cognitivo residual y menos años de educación.

OBJETIVO 1-C: Describir la calidad de vida basal de los pacientes con VHC de acuerdo con el grado de lesión hepática y su evolución tras la erradicación del VHC.

Los pacientes con cirrosis puntuaron peor que los pacientes no cirróticos tanto en el rol físico y mental de la escala SF-36 (tabla 12) como en los cuestionarios específicos para la enfermedad hepática por VHC (CLDQ y CLDQ-VHC). La puntuación del componente físico de SF-36 fue significativamente menor en los pacientes cirróticos descompensados que en los compensados [36.8 (12.0) puntos vs 44,6 (9.4) puntos, $p=0.028$] mientras que las puntuaciones del resto de escalas fueron similares (tabla 13).

Tabla 12. Puntuación de las escalas de CVRS en la visita basal.

Cuestionario	Todos los pacientes N=152	Cirrosis		p
		No N=101	Si N=51	
SF-36 Físico	46.3 (9.7)	48.2 (8.7)	42.4 (10.8)	0.002
SF-36 Mental	48.1 (10.9)	49.4 (10)	45.3 (12.2)	0.054
CLDQ	5.1 (1.2)	5.3 (1.1)	4.6 (1.2)	0.001
CLDQ-VHC	5.3 (1.1)	5.5 (0.9)	4.9 (1.2)	0.031

Tabla 13. Puntuación en las escalas de CVRS según la presencia de cirrosis descompensada.

Cuestionario	Cirrosis compensada N= 37	Cirrosis descompensada N=14	p
SF-36 Físico	44.6 (9.4)	36.8 (12.0)	0.028
SF-36 Mental	43.9 (10.6)	47.2 (14.9)	0.281
CLDQ	4.7 (1.2)	4.6 (1.3)	0.798
CLDQ-VHC	5.0 (0.9)	4.6 (1.6)	0.84

La erradicación del VHC (figura 9) se asoció a una mejoría estadísticamente significativa del componente físico de SF-36 en los pacientes cirróticos [42.7 (9.9) puntos en visita basal vs. 46.2 (9.2) puntos en visita final; $p=0.036$; $d=0.37$]. Durante el seguimiento, no se encontraron cambios significativos en el componente mental de SF-36 en ninguno de los dos grupos. Las puntuaciones del cuestionario CLDQ [5.3 (1.1) puntos vs. 5.7 (0.8) puntos; $p<0.001$, $d=0.42$] y de CLDQ-VHC [5.4 (1.0) puntos vs. 5.8 (0.6) puntos; $p=0.018$; $d=0.49$] mejoraron significativamente en los pacientes sin cirrosis tras la erradicación del VHC. En los pacientes cirróticos la puntuación de CLDQ mejoró [4.6 (1.3) puntos vs. 5.2 (1.2) puntos; $p<0.001$; $d=0.28$] mientras que la del cuestionario CLDQ-VHC no mostró cambios significativos.

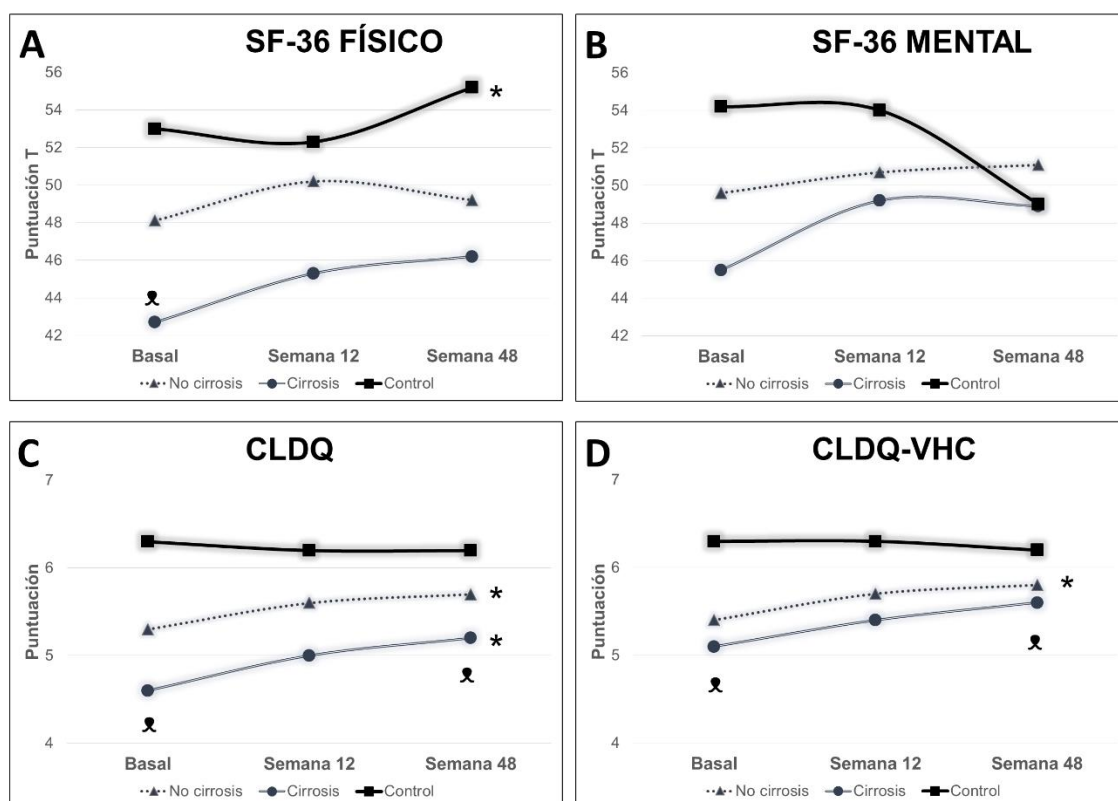


Figura 9: Evolución de la puntuación de las escalas de vida durante el estudio. * indica significación estadística ($p<0,05$) durante el seguimiento. x indica significación estadística entre los grupos de pacientes con cirrosis y sin cirrosis.

Al finalizar el seguimiento los pacientes con cirrosis presentaron puntuaciones más bajas en los cuestionarios CLDQ y CLDQ-VHC que los pacientes no cirróticos mientras que no hubo diferencias en la puntuación de la escala SF-36. (tabla 14).

Tabla 14. Puntuación de las escalas de CVRS en la visita de 48 semanas.

Cuestionario	Todos los pacientes N=136	Cirrosis		p
		No N=92	Si N=44	
SF-36 Físico	48.2 (9.2)	49.3 (8.7)	46.0 (9.9)	0.052
SF-36 Mental	50.6 (10.3)	51.4 (10.0)	49.1 (10.8)	0.224
CLDQ	5.6 (1.0)	5.7 (0.8)	5.3 (1.1)	0.018
CLDQ-VHC	5.5 (0.9)	5.7 (0.8)	5.2 (1.1)	0.007

Como puede observarse en la tabla 11 las escalas de calidad de vida se correlacionaron con el rendimiento cognitivo global de los pacientes con infección por VHC a lo largo de todo el estudio.

En cuanto a la relevancia clínica de los cambios en calidad de vida, en ambos grupos se observó que la erradicación del VHC se asoció a una mejoría de pequeña magnitud en las escalas de calidad de vida (delta de Cohen 0.37-0.49). Los porcentajes de cambio entre la evaluación final y la basal fueron superiores al 5% (considerado como la diferencia mínima clínicamente importante) en todas las escalas de vida y en ambos grupos (excepto el componente físico de SF-36 de los pacientes sin cirrosis).

OBJETIVO 2-A: Identificar los factores relacionados con la presencia de disfunción cognitiva en pacientes con infección por VHC antes y después de la erradicación.

En la evaluación basal, los factores asociados con el rendimiento cognitivo global en toda la cohorte de pacientes VHC fueron la historia previa de EH manifiesta [B= -5.7, IC 95% (-10.4 - -0.95)], la hipertensión arterial (HTA) [B= -3.3, IC 95% (-5.1 - -1.3)], los años de educación [B= 0.73, IC 95% (0.5 - 0.9)] y la puntuación de la escala HADS-ansiedad [B= -0.4, IC 95% (-0.6 - -0.1)], (R modelo=0.71, p<0.001).

En el análisis multivariante, las variables relacionadas con el riesgo de presentar deterioro cognitivo en la cohorte global de VHC fueron la historia previa de EH [OR= 23.20, IC 95% (1.68-319.6), p=0.019], la HTA [OR= 3.65, IC 95% (1.17-11.38), p=0.025], los años de educación [OR 0.78, IC 95% (0.67-0.90), p<0.001] y la puntuación HADS-ansiedad [OR=1.19, IC 95% (1.03-1.37), p=0.018].

Los 16 pacientes (11 cirróticos y 5 no cirróticos) que presentaban deterioro cognitivo al final del estudio fueron con más frecuencia pacientes cirróticos, con comorbilidad metabólica (obesidad, DM2, HTA), un nivel educativo más bajo y mayor puntuación en las escalas de ansiedad y depresión (tabla 15). En el análisis multivariado los factores relacionados con la persistencia del deterioro cognitivo fueron la HTA [OR=4.7, IC 95% (1.2 – 17.2); p<0.05], la cirrosis [OR=3.9, IC 95% (1.1 – 14.5); p<0.05] y la puntuación de HADS-ansiedad [OR=1.3, IC 95% (1.1 - 1.5); p<0.05].

Tabla 15. Características de los pacientes en función de la persistencia de deterioro cognitivo en la evaluación final.

Característica	Deterioro cognitivo		p
	No = 120	Si = 16	
Varón (n, %)	70 (59.3%)	7 (41.2%)	0.194
Edad (años)	56.5 (11.1)	60.4 (7.4)	0.113
IMC (kg/m ²)	26.2 (4.6)	31.0 (5.3)	<0.001
<i>Enfermedades previas</i>			
Cirrosis (n, %)	33 (28%)	11 (64.7%)	0.005
HTA (n, %)	25 (21%)	10 (59%)	0.002
DM2 (n, %)	12 (10%)	7 (41%)	0.003
Dislipemia (n, %)	7 (6%)	0 (0%)	0.595
Hipotiroidismo (n, %)	9 (8%)	4 (24%)	0.038
Depresión o ansiedad basal (n, %)	19 (16%)	5 (29%)	0.185
Enfermedad ORL	40 (34%)	6 (35%)	0.555
Enfermedad respiratoria	26 (22%)	1 (6%)	0.193
Enfermedad gastrointestinal	43 (37%)	9 (53%)	0.286
Enfermedad genitourinaria	36 (31%)	12 (71%)	0.002
Enfermedad músculo-esquelética	42 (36%)	11 (66%)	0.033
Enfermedad neurológica	16 (14%)	2 (12%)	1
Enfermedad hematológica	16 (14%)	2 (12%)	1
Enfermedad dermatológica	24 (21%)	6 (35%)	0.212
<i>Hábitos tóxicos</i>			
Tabaco (n, %)			0.491
- Nunca fumador	29 (25%)	6 (35%)	
- Exfumador	43 (37%)	4 (24%)	
- Fumador activo	43 (37%)	7 (41%)	
ExADVP (n, %)	15 (13%)	0 (0%)	0.216
Metadona (n, %)			0.799
- Previamente	2 (2%)	0 (0%)	
- Actualmente	1 (1%)	0 (0%)	
Abuso previo de alcohol (n, %)	21 (18%)	4 (24%)	0.747
Consumo actual no patológico*	4 (3%)	1 (6%)	0.495
<i>Hepatitis C</i>			
Tratamiento antiviral previo con IFN (n, %)	61 (52%)	8 (47%)	0.798
Tiempo de evolución (años)	18.4 (10.4)	17.3 (13.1)	0.439
<i>Tratamiento habitual basal</i>			
Antidepresivos	10 (10%)	4 (24%)	0.12
Benzodiazepinas	10 (8.5%)	4 (24%)	0.078
Diuréticos	13 (11%)	3 (18%)	0.426
Betabloqueantes	15 (13%)	3 (18%)	0.701
Hipoglicemiantes	12 (10%)	6 (35%)	0.012
Otros fármacos	72 (61%)	16 (94%)	0.006

Continúa en la siguiente página

Característica	Deterioro cognitivo		p
	No = 120	Si = 16	
Laboratorio basal			
Hemoglobina (g/dL)	15.0 (1.5)	14.4 (1.4)	0.089
VCM	91.4 (5.1)	91.1 (6.1)	
Leucocitos (10e9/L)	6.7 (2.4)	6.2 (2.3)	0.464
Plaquetas (10e9/L)	176 (65)	148 (55)	0.133
INR	1.1 (0.2)	1.1 (0.3)	0.151
AST (UI/L)	64 (58)	67 (49)	0.844
ALT (UI/L)	78 (78)	65 (54)	0.538
Fosfatasa alcalina (UI/L)	79 (35)	107 (25)	<0.001
GGT (UI/L)	75 (91)	103 (82)	0.027
Bilirrubina (mg/dL)	0.8 (0.5)	0.9 (0.7)	0.633
Albúmina (g/dL)	4.3 (0.4)	3.9 (0.6)	0.049
TSH (UI/mL)	2.1 (1.2)	3.4 (2.7)	0.027
Vitamina B12 (ng/L)	485 (232)	565 (375)	0.919
Acido fólico (µg/L)	10.0 (4.0)	11.4 (4.6)	0.262
Glucosa (mg/dL)	101 (32)	111 (36)	0.198
Creatinina (mg/dL)	0.8 (0.15)	0.8 (0.24)	0.106
Urea (mg/dL)	31.4 (10.1)	36.6 (15.2)	0.204
Sodio (mEq/L)	141 (3)	140 (3)	0.030
Potasio (mEq/L)	4.4 (0.34)	4.4 (0.58)	0.771
Triglicéridos (mg/dL)	113 (88)	91 (31)	0.814
Colesterol total (mg/dL)	163 (32)	151 (29)	0.158
Colesterol LDL (mg/dL)	91 (29)	83 (21)	0.291
Colesterol HDL (mg/dL)	51 (16)	50 (12)	0.929
Proteína C reactiva (mg/dL)	0.5 (1.0)	0.4 (0.3)	0.534
Elastografía basal			
Elastograma (kpa)	14.1 (11.3)	19.0 (17.1)	0.113
CAP (dB/m)	242 (55)	259 (64)	0.183

OBJETIVO 2-B: Identificar los factores relacionados con los cambios neurocognitivos tras la erradicación del VHC.

Los factores asociados a una mayor mejoría porcentual de la función cognitiva global en toda la cohorte de sujetos (VHC y controles sanos) fueron la presencia de deterioro cognitivo en la evaluación basal [$B = 0.27$, IC 95% (1.29 - 5.22)] y la edad [$B = 0.23$ IC 95% (0.03 - 0.18)] ($R \text{ modelo} = 0.386$, $p < 0.001$), indicando que los pacientes con mayor porcentaje de mejoría son aquellos individuos de mayor edad con deterioro cognitivo basal.

VII. DISCUSIÓN.

La hepatitis C constituye un problema mundial de salud pública. Su importancia radica no solo en su elevada prevalencia sino también en el amplio espectro de manifestaciones clínicas que la infección por el VHC produce. Las manifestaciones hepáticas son las mejor conocidas ya que condicionan la supervivencia de los pacientes en las fases avanzadas de la enfermedad. Sin embargo, existen otras manifestaciones que aparecen desde fases más precoces y que, aunque no influyen directamente sobre la supervivencia, tienen un considerable impacto negativo en la calidad de vida y en el funcionamiento de los pacientes. Este es el caso de la disfunción cognitiva asociada a la infección por VHC, que produce una importante distorsión en el funcionamiento y en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes que la desarrollan. Se estima que aproximadamente un tercio de los pacientes infectados presenta disfunción en varios dominios cognitivos (atención, memoria de trabajo, función ejecutiva, velocidad de procesamiento...) que indican una afectación predominante del lóbulo frontal del cerebro. Por otro lado, en los pacientes con enfermedad hepática avanzada, la insuficiencia hepática produce alteraciones cognitivas que son independientes de la infección viral y que se conocen como encefalopatía hepática mínima. Ésta se caracteriza por alteraciones de la motricidad, de la atención, de la memoria y de la visuopercepción.

La curación de la infección por el VHC (espontánea o tras tratamiento con interferón) se ha asociado a una mejoría leve de la función cognitiva en pacientes sin cirrosis. En los pacientes cirróticos, por el contrario, se desconoce el efecto que la erradicación del VHC puede tener sobre el funcionamiento cerebral. La

introducción a gran escala de los nuevos AAD ha mejorado el acceso de los pacientes al tratamiento y ha permitido la erradicación viral incluso en los pacientes con enfermedad hepática avanzada descompensada. En este grupo de pacientes, la erradicación del VHC se ha asociado a una mejoría progresiva de la hipertensión portal según avanza el tiempo desde la erradicación lo que reduce el riesgo de descompensación clínica [108,109]. Sin embargo, no hay estudios que hayan evaluado el efecto que la erradicación del VHC con los nuevos AAD tiene sobre la función cognitiva, ni cómo ésta se relaciona con el funcionamiento y la calidad de vida de los pacientes tras la RVS.

El presente trabajo evalúa prospectivamente, en una amplia cohorte de pacientes no seleccionados y por tanto representativa del espectro global de la enfermedad hepática, la existencia de alteraciones cognitivas en pacientes mono-infectados por el VHC y su evolución tras la erradicación viral con AAD. Explora, además, la relación del rendimiento cognitivo con el funcionamiento y el estado de ánimo, y su repercusión sobre la calidad de vida relacionada con la salud. Para la realización del estudio se ha utilizado una amplia batería neuropsicológica evaluando 7 índices cognitivos, siendo una de sus fortalezas el uso de técnicas robustas y sensibles a múltiples alteraciones cognitivas propias de la enfermedad. Existen test y aplicaciones diseñados para el diagnóstico de EH [110,111], sin embargo, la evaluación neurocognitiva realizada por un neuropsicólogo experto se considera la técnica de referencia para analizar la situación cognitiva de un individuo [112,113]. El diseño, la duración y la forma en que se realiza la exploración (explorador, orden de los test, horario, temperatura e iluminación de la sala...) es sumamente relevante en la ejecución de una

batería cognitiva puesto que cualquiera de estos elementos puede influir en los resultados de las sucesivas exploraciones. En este sentido, en nuestro estudio, tanto el explorador (neuropsicóloga, LC) como la forma en que se han realizado las exploraciones han sido constantes controlando el potencial impacto de esos factores. Otro aspecto notable del presente estudio es la ausencia de estrictos criterios de inclusión y exclusión lo que permite generalizar los resultados obtenidos. Las características generales de la población incluida muestran un perfil de paciente similar al que habitualmente se atiende en las consultas de nuestro medio por lo que podría asumirse una adecuada validez externa de los resultados obtenidos.

El hallazgo más relevante de la presente tesis es que casi una cuarta parte de los pacientes infectados por el virus C (23%) presentan deterioro cognitivo leve, siendo más frecuente en pacientes con cirrosis (15.8% de los pacientes sin cirrosis y 37.3% de los pacientes cirróticos). Llamativamente, un año después de alcanzar la RVS y por tanto, la erradicación viral, la proporción de pacientes con deterioro cognitivo disminuyó hasta el 11.9% (6.7% de los pacientes no cirróticos y 22.7% de los pacientes cirróticos). Es importante destacar que, a pesar de que los pacientes cirróticos presentaron una mayor alteración cognitiva, el beneficio de la erradicación fue similar al de los pacientes sin cirrosis. Por este motivo, al finalizar el seguimiento los pacientes cirróticos continúan presentando peores puntuaciones en los índices cognitivos que los pacientes sin cirrosis. Debe destacarse que los pacientes que mostraron más beneficio sobre la función cognitiva fueron aquellos que presentaban deterioro cognitivo basal, independientemente del grado de lesión hepática. La erradicación del VHC

también se ha asociado a una mejoría del estado de ánimo, del funcionamiento y de la CVRS.

Una de las fortalezas de la presente tesis es la población estudiada. Así, la evaluación basal se realizó a 152 pacientes con infección activa por el VHC, muestra suficientemente representativa. Además, se pudo diferenciar con razonable precisión la presencia de cirrosis. Ciento un pacientes no presentaban datos clínicos, radiológicos ni analíticos de enfermedad hepática avanzada y por tanto se analizaron dentro del grupo de pacientes infectados por el VHC sin cirrosis. Ninguno de estos pacientes disponía de una biopsia hepática reciente que permitiera clasificar el grado de lesión hepática presente en el momento de la evaluación por lo que sólo se ha estratificado por la presencia de cirrosis y no en función del estadio de fibrosis. Este punto no es extraño puesto que la elastografía de transición fue la herramienta que se empleó de forma habitual para priorizar el acceso a los tratamientos antivirales durante los meses en los que se incluyeron los pacientes del estudio [114]. A pesar de que la elastografía es una herramienta ampliamente validada y extensamente recomendada para el diagnóstico y estadiaje de la fibrosis en la enfermedad hepática producida por el VHC [115], en nuestro estudio no se empleó para identificar el estadio basal de fibrosis hepática en los pacientes sin cirrosis (F0-F3) puesto que la presencia de hipertransaminasemia, que sobreestima el elastograma hepático, fue constante en la gran mayoría de los pacientes antes del tratamiento. Por otra parte, la precisión diagnóstica de la elastografía es superior para la valoración de la ausencia de fibrosis y de la presencia de cirrosis y no tanto para separar los diferentes estadios intermedios de fibrosis. Por lo tanto, el grupo de pacientes sin cirrosis incluido en el estudio está conformado por pacientes que representan

los distintos estadios de fibrosis hepática pre-cirrótica. Por otra parte, entre los 51 pacientes cirróticos incluidos en el estudio, casi dos tercios presentaron datos de hipertensión portal en las pruebas de imagen y en casi la mitad de ellos se observaron varices esofágicas en la endoscopia. A pesar de que la puntuación MELD no fue muy elevada en nuestra cohorte, aproximadamente 1 de cada 4 pacientes había presentado alguna descompensación de la enfermedad hepática antes de la inclusión en el estudio, siendo la ascitis y la EH las descompensaciones más frecuentes. Por lo tanto, este grupo de pacientes representa de forma adecuada el espectro de la enfermedad hepática crónica avanzada, especialmente en su fase compensada.

La evaluación neuropsicológica de la cohorte global de pacientes VHC demostró que, globalmente, la situación cognitiva del grupo se situaba dentro de los valores T considerados normales para su edad y nivel educativo (puntuación $T = 50 \pm 10$ puntos). Al analizar específicamente la función cognitiva en función del grado de lesión hepática observamos que los pacientes con cirrosis puntuaron peor que los pacientes sin cirrosis en la mayoría de los dominios explorados.

Así, los pacientes **sin cirrosis** presentaron déficits cognitivos en la función visuoespacial (25.5%), la memoria de aprendizaje (12.9%), la función ejecutiva (7.9%), la velocidad de procesamiento (7%), seguido de la función motora (5.1%), la atención (5%) y la memoria de trabajo (4%). Estos hallazgos demuestran una elevada prevalencia de disfunción cognitiva en pacientes sin enfermedad hepática avanzada y añaden información relevante a lo descrito en

cohortes de Estados Unidos e Inglaterra [22,27] donde los dominios cognitivos principalmente afectados fueron la atención y la memoria.

A su vez, los **pacientes cirróticos** puntuaron significativamente peor en las funciones visuoespacial, motora y ejecutiva, así como en la atención y en la memoria de trabajo. Los dominios alterados con mayor frecuencia fueron la función visuoespacial (45.1%), la función ejecutiva (17.6%) y la velocidad de procesamiento (17.6%) seguidas de la atención (15.7%), la memoria de aprendizaje (15.9%), la función motora (14%) y la memoria de trabajo (11.8%). Este perfil de disfunción cognitiva es similar al descrito en la EHM en la cual se afectan la atención, las habilidades motoras, visuoespaciales, la función ejecutiva y memoria de trabajo [116].

Aunque quizá esperable, los resultados de la tesis sustentan firmemente el hecho de que en pacientes con infección VHC en fase de cirrosis la función cognitiva sea significativamente peor, apoyando un potencial efecto aditivo de dos mecanismos que coexisten, la infección viral y la presencia de insuficiencia hepática y circulación colateral.

Es difícil determinar qué parte de las alteraciones cognitivas encontradas en nuestro estudio pueden atribuirse a la infección por el VHC, ya que en el proceso de desarrollo cognitivo intervienen múltiples factores que no es posible controlar completamente. Para reforzar el hecho de que la infección por VHC produce cambios neurocognitivos sería útil disponer de una evaluación neurocognitiva previa a la infección que pudiéramos comparar con la situación actual. Como era esperable, ninguno de los pacientes incluidos en el estudio

disponía de una evaluación cognitiva previa a la infección. En ausencia de dicha información el cálculo del CI premórbido es una herramienta útil y válida para aproximarse al nivel intelectual innato del individuo [117] que permite excluir la selección de sujetos premorbidos pero no permite evaluar otros dominios cognitivos [118]. El CI premórbido de los pacientes incluidos en el estudio fue comparable al de los individuos del grupo control, independientemente del grado de lesión hepática descartando un sesgo de selección. Los datos indican, por lo tanto, que la capacidad intelectual de los pacientes incluidos en el estudio se distribuye de forma normal y que no representa una población de pacientes con una reserva cognitiva reducida premórbida. Probablemente las alteraciones cognitivas observadas en nuestro estudio no dependen de la situación premórbida sino de la situación que presentaba el paciente en el momento de la evaluación asociada a la infección por el VHC.

Como se ha comentado, la prevalencia de déficits en los índices cognitivos observada en este estudio es sorprendentemente mayor de la esperada, sobre todo teniendo en cuenta que los pacientes incluidos no presentaban ningún trastorno neurocognitivo conocido.

Así, en el momento de la evaluación basal, 16 (15,8%) pacientes con hepatitis crónica por el VHC **sin cirrosis** presentaban deterioro cognitivo leve, lo que indica que el paciente presenta una alteración del funcionamiento cognitivo mayor de lo esperable por el envejecimiento sin alcanzar criterios de demencia [119]. La prevalencia de esta entidad en la población general depende de la definición que se emplee pero en general es muy baja antes de los 65 años [120].

De hecho, no se observó ningún caso de deterioro cognitivo en el grupo control emparejado, entre otras variables, por la edad. Por tanto y con las debidas cautelas, los resultados del estudio parecen indicar una probable participación de la infección por virus C en el desarrollo de deterioro cognitivo, independientemente de la gravedad de la enfermedad hepática.

Como era esperable, la prevalencia de deterioro cognitivo fue muy superior en el grupo de **pacientes con cirrosis** afectando a más de un tercio de los pacientes (37,3%). La prevalencia de deterioro cognitivo subclínico en pacientes con cirrosis (conocido como encefalopatía hepática mínima) varía mucho en las diferentes cohortes, fundamentalmente en función de la metodología utilizada para el diagnóstico y de la gravedad de la insuficiencia hepática. Así, se ha documentado la prevalencia de EHM desde el 10% al 80% de los pacientes cirróticos en las diferentes cohortes [121]. El grupo de pacientes estudiados en esta tesis incluye enfermos con cirrosis compensada y también previamente descompensada (27%), pero sin un grado excesivamente avanzado de insuficiencia hepática (MELD 8.2 (2,4)). No existen estudios que hayan evaluado específicamente si la infección por el VHC produce una alteración cognitiva sobreañadida a la EHM. El análisis de la cohorte HALT-C [25] demostró una prevalencia de disfunción cognitiva del 33%; si bien los pacientes incluidos en este estudio presentaban enfermedad hepática avanzada, sólo el 38% de ellos tuvo un diagnóstico de cirrosis, no se incluyeron pacientes descompensados y los datos se presentaron de forma agregada. Aunque es probable que el análisis restringido a los pacientes cirróticos demostrara una prevalencia mayor de alteraciones cognitivas, es difícil extraer conclusiones sólidas de este estudio. De hecho, un análisis posterior de la misma cohorte

aplicando una metodología diferente elevó la prevalencia de disfunción cognitiva hasta el 44% [122], más próximo a lo descrito en el presente estudio. Donde sí hay concordancia entre nuestro estudio y los previos es en los dominios cognitivos alterados más frecuentemente en los pacientes con cirrosis (función visuoespacial, memoria de trabajo, aprendizaje y atención).

Por el contrario, el perfil cognitivo observado en los pacientes **sin cirrosis** es diferente al descrito por otros grupos [22,27]. Estas diferencias se deben probablemente al empleo de metodologías y definiciones distintas y a diferencias en las características de las poblaciones estudiadas. Mientras que en otros estudios el porcentaje de pacientes con historia de abuso de drogas fue elevado (entre el 48% y el 71%), en nuestro estudio solamente el 14.1% lo presentaba. El abuso de drogas se ha relacionado estrechamente con déficits de atención y en la memoria de trabajo [123]. De modo similar, el consumo excesivo de alcohol se ha relacionado con trastornos de la función ejecutiva (que compromete el control inhibitorio o autocontrol), de la atención y de la memoria de trabajo [124]. Notablemente, el análisis de los factores relacionados con la presencia de déficit cognitivos no encontró asociación significativa con la historia previa de abuso de drogas por vía parenteral o de alcohol ni tampoco con el uso actual de metadona.

En el presente estudio, los factores relacionados con el rendimiento cognitivo global basal en la cohorte de pacientes con VHC fueron: la existencia previa de EH manifiesta, la HTA, los años de educación y una peor puntuación en la escala HADS de ansiedad.

La EH manifiesta es un evento característico de la cirrosis hepática descompensada que no solo se asocia a un peor pronóstico vital del paciente, sino que también se ha visto implicada en la existencia de trastorno cognitivo persistente, incluso después de un trasplante hepático [9,125]. Asimismo, la EHM se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar EH clínicamente manifiesta y de mayor mortalidad [126]. Así, la existencia de una peor función cognitiva basal en pacientes con cirrosis VHC y EH manifiesta previamente, está en concordancia con un deterioro cognitivo previo en estos pacientes y/o con la posible lesión persistente tras un episodio de EH.

Por otro lado, la asociación de una peor función cognitiva basal en pacientes con HTA en esta cohorte es plausible dado que se trata de un factor de riesgo vascular mayor, ampliamente relacionado con la presencia de síndrome metabólico, la enfermedad cerebrovascular y el deterioro cognitivo asociado [127]. Otra característica notable fue una mayor prevalencia de DM2 y un mayor IMC en los pacientes cirróticos. Aunque en nuestro estudio no se ha determinado específicamente la presencia de síndrome metabólico, es posible que la prevalencia de dicho síndrome sea relevante en este grupo puesto que existe una tendencia hacia el cumplimiento de alguno de los componentes diagnósticos del síndrome metabólico (colesterol-HDL más bajo y mayor prevalencia de HTA). Los pacientes con síndrome metabólico presentan de forma característica inflamación crónica de bajo grado y disfunción endotelial que ha demostrado inducir neuroinflamación y daño oxidativo cerebral. Esta inflamación neuronal de bajo grado podría justificar la disfunción cognitiva descrita en este grupo de pacientes. Sin embargo, los estudios que han evaluado

la relación entre función cognitiva y síndrome metabólico han comunicado resultados contradictorios en los que, además, no se ha valorado de forma adecuada el impacto que pueda tener la frecuente presencia de patología cerebral isquémica silente [128,129]. A pesar de lo anterior no parece que exista un componente de enfermedad hepática grasa metabólica significativo en nuestro estudio puesto que el parámetro de atenuación controlada, un marcador subrogado de la presencia de esteatosis hepática, fue similar entre pacientes con y sin cirrosis e inferior a los valores propuestos como punto de corte para la presencia de esteatosis significativa [130,131]. Además, ni la presencia de DM2 ni el IMC aumentaron el riesgo de presentar disfunción cognitiva después de ajustar por otros factores como la cirrosis, la toma de psicofármacos o el nivel educativo.

En cuanto al nivel educativo, el de los pacientes cirróticos fue significativamente menor que el de los no cirróticos. Esta diferencia tiene una gran importancia puesto que el rendimiento cognitivo está directamente relacionado con el nivel educativo. Para reducir el impacto del nivel educativo se emplearon test cuyos valores se ajustan respecto a la población de referencia. Aun tras el ajuste, se ha objetivado que un menor nivel de educación se asocia a un menor rendimiento cognitivo basal.

Por otra parte, se ha hallado una asociación negativa entre la herramienta de cribado de ansiedad y la función cognitiva basal. La presencia de alteraciones del estado de ánimo es frecuente en pacientes con hepatitis crónica por el VHC.

En nuestra cohorte global de pacientes infectados por el VHC, una mayor puntuación en la escala HADS-Ansiedad se asoció a un peor rendimiento cognitivo, pudiendo contribuir a una peor función cognitiva basal. La presencia de ansiedad en pacientes sin otra comorbilidad se ha relacionado con una disminución de la capacidad que el individuo tiene para fijar la atención en una tarea concreta en presencia de estímulos externos o para cambiar de tareas; este déficit de flexibilidad y de atención podría afectar a otros dominios cognitivos como la función visuoespacial o la memoria de trabajo disminuyendo, por lo tanto, el rendimiento cognitivo global [132,133]. Hay que tener en cuenta, además, que los pacientes que puntúan elevado en esta escala pueden estar recibiendo tratamiento con ansiolíticos lo que influye claramente sobre el rendimiento cognitivo [134,135]. En nuestro estudio se evaluó específicamente si el uso de benzodiacepinas se asociaba al deterioro cognitivo observado no hallándose una relación significativa entre ambas variables.

Por otra parte, se ha hallado una asociación negativa entre la herramienta de cribado de ansiedad y la función cognitiva basal. La presencia de alteraciones del estado de ánimo es frecuente en pacientes con hepatitis crónica por el VHC. En nuestra cohorte global de pacientes infectados por el VHC, una mayor puntuación en la escala HADS-Ansiedad se asoció a un peor rendimiento cognitivo, pudiendo contribuir a una peor función cognitiva basal. La presencia de ansiedad en pacientes sin otra comorbilidad se ha relacionado con una disminución de la capacidad que el individuo tiene para fijar la atención en una tarea concreta en presencia de estímulos externos o para cambiar de tareas; este déficit de flexibilidad y de atención podría afectar a otros dominios cognitivos

como la función visuoespacial o la memoria de trabajo disminuyendo, por lo tanto, el rendimiento cognitivo global [132,133]. Hay que tener en cuenta, además, que los pacientes que puntúan elevado en esta escala pueden estar recibiendo tratamiento con ansiolíticos lo que influye claramente sobre el rendimiento cognitivo [134,135]. En nuestro estudio se evaluó específicamente si el uso de benzodiazepinas se asociaba al deterioro cognitivo observado no hallándose una relación significativa entre ambas variables.

Un hallazgo de gran relevancia de la presente tesis es que la erradicación del VHC se asoció con una mejoría en el rendimiento cognitivo global lo que se observó tanto en pacientes cirróticos como en no cirróticos. En el grupo de pacientes no cirróticos la erradicación se asoció a una mejoría en la puntuación en un mayor número de dominios cognitivos (función visuoespacial, función ejecutiva, velocidad de procesamiento, atención y memoria de trabajo) en comparación con el grupo de pacientes cirróticos (en los que mejoraron la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y la atención), a pesar de lo cual, el grado de mejoría de la función cognitiva fue similar entre los pacientes con y sin cirrosis.

Un hecho de importante trascendencia clínica es que la mejoría cognitiva fue significativamente mayor en los pacientes que presentaban **deterioro cognitivo basal**. Así, se observó una mejoría porcentual de la atención y del rendimiento cognitivo global significativamente mayor en aquellos pacientes infectados por el VHC que presentaban deterioro cognitivo basal, tanto en

pacientes cirróticos como no cirróticos. Además, los pacientes sin cirrosis también presentaron significativamente mayor mejoría porcentual en la función ejecutiva. Por el contrario, los cambios observados en el grupo de pacientes sin deterioro cognitivo basal son asimilables a los observados en el grupo control.

El hecho de que se observe una mejoría significativa en el rendimiento cognitivo global, así como en el PHES y en la velocidad de procesamiento en el grupo control, sugiere la presencia de *efecto de práctica o efecto de aprendizaje* [136]. El efecto aprendizaje se refiere a la familiarización que el individuo adquiere de forma progresiva con la exposición a los test y aparece de forma característica en estudios como el presente, en el que se realizan evaluaciones seriadas y en el que los pacientes incluidos no presentan una alteración cognitiva manifiesta. Este efecto aprendizaje es frecuentemente infravalorado y puede conducir a una mejoría en la puntuación de los test que en realidad no representa un efecto beneficioso neurocognitivo o en el funcionamiento del individuo. Para reducir el impacto que el efecto de aprendizaje pudiera tener en nuestro estudio se llevaron a cabo varias estrategias: i) Se aplicaron versiones diferentes en cada visita de aquellos test para los que existen varias versiones validadas. Esta es una estrategia ampliamente estudiada que ha demostrado reducir el efecto de aprendizaje, especialmente cuando se realizan menos de 4 evaluaciones [137]. ii) Se incluyó un grupo control con la finalidad de determinar la existencia del fenómeno de aprendizaje en nuestra cohorte. iii) El diseño del estudio tuvo en cuenta el tiempo entre exploraciones de forma que fueran lo suficientemente separadas para disminuir el efecto de aprendizaje [137]. El tiempo transcurrido entre la evaluación basal y la intermedia fue de entre 24 y 36 semanas

(dependiente del esquema de tratamiento antiviral recibido). Este periodo de tiempo fue seleccionado para maximizar el tiempo entre evaluaciones permitiendo, además, realizar la evaluación intermedia sin que el paciente supiera si había alcanzado RVS. El tiempo transcurrido entre la evaluación intermedia y la final fue de 36 semanas. Por lo tanto, entre la evaluación basal y la final transcurrieron un mínimo de 60 semanas y un máximo de 72 semanas.

Existen otras medidas que pueden contribuir a disminuir el riesgo de aprendizaje como la realización de múltiples test antes de la primera evaluación real. En teoría esta técnica permitiría reducir la variabilidad intra e interindividual. Sin embargo, tiene el inconveniente de que el individuo puede alcanzar su techo cognitivo antes de la evaluación basal y, por lo tanto, impedir la identificación de cambios positivos durante las sucesivas evaluaciones. En nuestro caso particular, esta medida no pudo ser adoptada porque los pacientes iniciaban el tratamiento antiviral en la siguiente semana tras su prescripción en la consulta de antivirales y por lo tanto no se dispuso del tiempo suficiente para hacerlo.

Como se ha comentado previamente, el porcentaje de mejora en el rendimiento cognitivo global observado en el grupo control fue similar al detectado en los pacientes con VHC (cirróticos o no) **sin deterioro cognitivo basal**. La introducción de un grupo control de similar edad, género y nivel educativo ha resultado ser muy útil para identificar el fenómeno de familiarización con los test. Probablemente, la velocidad de procesamiento es el índice que mayor efecto aprendizaje ha mostrado (evaluado mediante la sub-prueba de la

clave de números del PHES y la sub-prueba de búsqueda de símbolos de WAIS-IV), algo que concuerda con lo previamente descrito por otros grupos y que debería tenerse en cuenta a la hora de interpretar el resultado observado en estas pruebas [16,138]. Además, ha permitido cuantificar la magnitud de los cambios que no son atribuibles al efecto de aprendizaje. De hecho, a pesar de observarse cierto fenómeno de aprendizaje, la mejoría tras la erradicación del VHC fue significativamente mayor en los pacientes con mayor deterioro de la función cognitiva basal, independientemente de que tuvieran o no cirrosis. Es más, desde un punto de vista biológico, sería difícil explicar que un paciente con deterioro cognitivo presente un mayor fenómeno de aprendizaje que un sujeto sano.

Cuando se ha evaluado qué factores condicionan el porcentaje de mejoría en la cohorte global de pacientes, se observó que los sujetos con mayor mejoría porcentual fueron aquellos con deterioro cognitivo basal (solo presente en los pacientes infectados por el VHC) y de mayor edad. Así, estos resultados sugieren que el mayor beneficio cognitivo lo obtendrían aquellos sujetos que presentan daño cognitivo previo al tratamiento y aquellos pacientes de mayor edad. La edad avanzada se asocia a la presencia de un mayor número de comorbilidades y a una peor función cognitiva asociada al envejecimiento [139,140] de manera que es posible que la eliminación de una causa tratable de disfunción cognitiva (en este caso el virus C), se asocie a un potencial mayor beneficio.

En definitiva, los resultados aquí presentados son novedosos y tienen gran impacto clínico, puesto que sugieren que la infección por el VHC produce un cuadro de deterioro cognitivo leve en un determinado subgrupo de pacientes que mejora tras la erradicación del VHC independientemente de la presencia de cirrosis, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Al final del seguimiento, el porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo disminuyó significativamente (6% de los pacientes sin cirrosis y el 26% de los pacientes con cirrosis). El análisis de los factores asociados a la persistencia de deterioro cognitivo al final del seguimiento tras la erradicación demostró que la presencia de HTA, cirrosis y ansiedad se asociaron a dicha persistencia. La HTA y la ansiedad son factores que ya se asociaban a la función cognitiva basal y se ha discutido previamente cómo pueden afectar a la función cognitiva. El hecho de que la cirrosis se asocie al final del seguimiento a la persistencia de deterioro cognitivo indica que influye por sí misma en la función cognitiva. La erradicación de la infección por el VHC tiene beneficios cognitivos en todo el espectro de la enfermedad, tal y como indican los resultados del presente estudio. Sin embargo, la presencia de cirrosis parece tener un impacto independiente de la infección del virus de la hepatitis C que persiste a pesar de su erradicación microbiológica. El tratamiento etiológico de la enfermedad hepática avanzada se ha asociado a una mejoría de la hipertensión portal [108,141–143] pero se desconoce si la erradicación del VHC podría dar lugar a una reversión de la cirrosis y de la insuficiencia hepática a más largo plazo de forma que pueda existir un mayor beneficio cognitivo en un periodo de tiempo más prolongado. En cualquier caso, la erradicación del VHC devuelve a la mayoría de los pacientes sin cirrosis a una situación cognitiva similar a la que les correspondería si no hubieran desarrollado

la infección, mientras que en los pacientes con cirrosis esta mejoría también existe, si bien en un grado inferior dada la persistencia, en mayor o menor intensidad de los trastornos propios y característicos de la cirrosis. Este hallazgo añade un motivo más a la importancia que tienen los programas poblacionales de detección y tratamiento precoz de la hepatitis para intentar preservar la función cognitiva antes de que se desarrolle la cirrosis.

Con respecto al **estado de ánimo**, los pacientes cirróticos presentaron peor puntuación en la escala de cribado de depresión que los pacientes sin cirrosis, mientras que la puntuación en la escala de ansiedad fue elevada en ambos grupos en la evaluación basal. Existen varios factores que pueden contribuir al deterioro del estado de ánimo en los pacientes con VHC. El hecho de que el paciente conozca su estatus infeccioso supone un importante factor distorsionador para las relaciones sociales y familiares [30,144] que influye negativamente en el estado de ánimo, afectando especialmente a la ansiedad. En la evaluación basal de nuestro estudio todos los pacientes conocían su estado de portador de la infección por lo que no fue posible analizar esta asociación, pero este efecto podría explicar la presencia de niveles elevados de ansiedad en los pacientes sin cirrosis en los que todavía no existen síntomas físicos limitantes ni presentan incertidumbre por la necesidad de un trasplante. La presencia de otras enfermedades también se ha relacionado con el desarrollo de trastornos del estado de ánimo en pacientes con VHC. La anemia y las alteraciones de la función tiroidea son situaciones que con frecuencia aparecen en estos pacientes y que se han asociado a un mayor riesgo de presentar depresión [145]. Este aumento del riesgo estaría ligado al deterioro de la calidad

del sueño que estas enfermedades producen. Si bien las escalas de calidad de vida que hemos utilizado incluyen preguntas generales sobre la calidad del sueño, no hemos podido evaluar específicamente la relación entre el insomnio y el estado de ánimo. No obstante, en el presente estudio no se encontró asociación estadística entre las escalas de ansiedad y depresión y la presencia de hipotiroidismo, los niveles de TSH ni los de hemoglobina.

La erradicación del VHC se asoció a una mejoría en la puntuación de la escala de ansiedad en pacientes sin cirrosis (delta Cohen 0.28) y a una mejoría de la puntuación en la escala de depresión en pacientes cirróticos (delta Cohen 0.42). Es importante destacar que al final del seguimiento tras la erradicación, no se observaron diferencias significativas en las puntuaciones de ansiedad o depresión en los pacientes con o sin cirrosis manteniendo ambos grupos valores medios dentro de la normalidad.

Es posible que la eliminación de la infección sea responsable de la mejoría del estado de ánimo de estos pacientes (efecto directo del virus sobre el estado de ánimo, que mejora tras la erradicación), o bien que el simple hecho de eliminar la enfermedad y mejorar su estatus infeccioso sea el mecanismo. En el estudio realizado no disponemos de datos fisiopatológicos que nos permitan esclarecer mejor el mecanismo subyacente.

En relación con el impacto de la infección por el VHC y su erradicación en el **funcionamiento**, los pacientes con cirrosis fueron los que peor puntuaron en

la escala FAST de funcionamiento, algo que no es extraño en pacientes descompensados por la interferencia que la ascitis o la EH ocasionan en la capacidad de autocuidado o para la realización de actividades cotidianas como practicar deporte o trabajar. Notablemente, el análisis mostró correlación basal significativa del funcionamiento con el rendimiento cognitivo global y las escalas de ansiedad y depresión en ambos grupos. Posiblemente, el funcionamiento de los pacientes cirróticos compensados y de los pacientes sin cirrosis se vea influido por la presencia de las alteraciones cognitivas descritas previamente. La erradicación del VHC se asoció a una mejoría precoz, aunque pequeña (delta Cohen 0.32), del funcionamiento en los pacientes sin cirrosis.

Sin embargo, es importante destacar que, en todas las evaluaciones, el funcionamiento se correlacionó con el rendimiento cognitivo global (incluida en la visita final). De hecho, los factores que se encontraron asociados con un peor funcionamiento al final del seguimiento fueron la presencia de discapacidad (física o cognitiva), el hábito tabáquico activo, el consumo de metadona actual, la mayor puntuación en la escala de depresión, el menor nivel educativo y la presencia de deterioro cognitivo. Como ya se mencionó previamente, los pacientes con cirrosis eran pacientes con menos años de educación y con mayor riesgo de deterioro cognitivo tras la erradicación. Como se ha comentado previamente, es posible que, un seguimiento tras la curación del VHC a más largo plazo, pueda detectar un mayor beneficio cognitivo y del funcionamiento del observado en este estudio, si la erradicación se acompaña de una mejoría de la insuficiencia hepática y de la cirrosis.

La **calidad de vida relacionada con la salud** es un excelente marcador subrogado del impacto real que una medida tiene sobre el individuo en un momento concreto y permite estimar cambios relevantes que pueden producirse a más largo plazo. En el caso de la infección por el VHC, el desarrollo de los nuevos AAD ha permitido evaluar el efecto que la erradicación del VHC tiene sobre la CVRS. La curación del VHC ha demostrado mejorar la CVRS de forma sistemática en todos los ensayos clínicos independientemente del grado de enfermedad hepática que presenten los pacientes [82–86,146–151]. Si bien la información disponible en la actualidad que indica que alcanzar la RVS mejora la CVRS es sólida, hay que tener en cuenta que los ensayos clínicos son altamente selectivos con el perfil de paciente que participa y, por lo tanto, es necesario demostrar que esta mejoría existe también en la práctica clínica real.

En nuestro estudio, los pacientes con infección por el VHC mostraron un moderado descenso de la calidad de vida relacionada con la salud de forma similar a lo descrito previamente [20,152]. Además, las escalas de calidad de vida específicamente diseñadas para los pacientes con enfermedades hepáticas (CLDQ) y, en concreto con hepatitis C (CLDQ-VHC), también demostraron un deterioro de la CVRS más pronunciado en los pacientes cirróticos.

La puntuación en las escalas de calidad de vida relacionada con la salud fue significativamente peor en los pacientes cirróticos. Un hallazgo notable en el grupo de pacientes cirróticos fue que la presencia de descompensación únicamente se asoció a un deterioro del rol físico de SF-36, mientras que la

puntuación en el resto de las escalas fue similar entre los pacientes compensados y descompensados. Estos hallazgos están relacionados con el tipo de descompensación que presentaban los pacientes incluidos en el estudio (ascitis y EH) cuya presencia se ha relacionado con una importante afectación del componente físico de SF-36 [74,75,153]. Otro factor que puede contribuir al deterioro de la CVRS es la falta de vitalidad, una queja frecuente en los pacientes infectados por el VHC que aparece incluso en ausencia de fibrosis [154]. De hecho, la vitalidad es uno de los 8 componentes explorados en la escala SF-36 y su puntuación se correlaciona significativamente con el rol físico [155].

La erradicación del VHC se asoció a una mejoría en las puntuaciones de las escalas de CVRS. En los pacientes con cirrosis mejoró el componente físico de SF-36 de forma similar a lo observado en los ensayos clínicos previamente mencionados. Es posible que estas mejorías estén relacionadas con la estabilización de la enfermedad hepática que algunos pacientes experimentan tras la erradicación del VHC así como por la desaparición de determinadas manifestaciones extrahepáticas [156]. Al final del estudio no se encontraron diferencias entre los pacientes con o sin cirrosis respecto a las escalas generales de CVRS, sin embargo, los pacientes cirróticos continuaron puntuando peor en las escalas específicas (CLDQ y CLDQ-VHC). Estas escalas miden con mayor precisión aspectos muy concretos de la enfermedad hepática avanzada (por ejemplo, el tener que hacer dieta sin sal, la presencia de calambres musculares o de prurito o la dificultad para encontrar un hígado en caso de necesitar un trasplante) y por ello son más sensibles a la detección de diferencias en los pacientes con mayor grado de enfermedad. Por lo tanto, aunque se observó una

mejoría significativa en el componente físico de la CVRS en los pacientes con cirrosis, persiste un deterioro de la CVRS según se observa en las escalas específicas. Llamativamente, los pacientes sin cirrosis no mostraron cambios importantes en las escalas de SF-36, probablemente porque ya se encontraban en niveles normales antes de la erradicación. Sin embargo, las escalas específicas sí fueron más sensibles a los cambios asociados a la erradicación del VHC.

La magnitud de los cambios observados en ambos grupos de pacientes fue pequeña pero relevante desde un punto de vista clínico puesto que en todos los casos se alcanzó la diferencia mínima clínicamente importante. De nuevo, las escalas específicas de la enfermedad identificaron mejor la magnitud del cambio y su relevancia clínica, lo que muestra la importancia de aplicar escalas de CVRS adaptadas a la enfermedad para poder evaluar óptimamente el impacto que una medida terapéutica tiene sobre el paciente.

De forma notable, en nuestro estudio se ha observado una correlación entre las escalas de calidad de vida y el rendimiento cognitivo global en las distintas evaluaciones. Este hallazgo pone de manifiesto la compleja interrelación que existe entre la función cognitiva, el estado de ánimo, el funcionamiento y la CVRS en los pacientes infectados por el VHC.

A pesar de su carácter prospectivo y del diseño específico del estudio encaminado a controlar de forma adecuada los distintos factores que puedan influir en el análisis, los resultados de esta tesis presentan una serie de limitaciones.

La pérdida de pacientes final fue del 9.9%, similar a lo estimado. Aunque el análisis de la mayor parte de las características clínicas, bioquímicas y demográficas de los pacientes que abandonaron el estudio no demostró diferencias significativas respecto a los pacientes que sí lo completaron, existen dos variables cuyas diferencias son significativas y que pueden tener relevancia: los pacientes que abandonaron presentaban un mayor porcentaje de abuso previo de drogas por vía parenteral y un mayor porcentaje de pacientes que no habían recibido tratamiento antiviral previo. Estas características describen un perfil de paciente que probablemente ha tenido un escaso contacto previo con el medio hospitalario y que dificulta su continuidad en el estudio. La implementación de intervenciones, como entrevistas o seguimiento mediante mensajes de texto, que mejoren la continuidad de estos pacientes en ensayos clínicos o programas de deshabituación han demostrado ser poco efectivas [157,158]. En el presente estudio, aunque no se consideró ninguna estrategia específica para reducir la pérdida de pacientes, sí se contactó personalmente con los pacientes para conocer su situación y notificarles la cita para la siguiente evaluación. Esta sencilla medida ayudó a disminuir notablemente la pérdida de pacientes. En cualquier caso, los pacientes que abandonaron el estudio no presentaban en la visita basal diferencias en aspectos relevantes para el objetivo del estudio como la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad, el abuso de alcohol, la toma de fármacos, la calidad de vida relacionada con la salud, el estado de ánimo, el

funcionamiento ni la situación cognitiva basal. Por lo tanto, no es esperable que los resultados obtenidos en el estudio cambien en caso de haber completado el seguimiento todos los pacientes.

Por otro lado, aunque el presente estudio se diseñó para cubrir todo el espectro de la enfermedad hepática, el número de pacientes incluido con cirrosis descompensada fue relativamente pequeño (14 pacientes) por lo que no se ha podido analizar de forma completa el impacto que la erradicación del VHC tiene sobre la función cognitiva y la calidad de vida en estos pacientes. Para entender el motivo por el que se incluyeron pocos pacientes descompensados hay que tener en cuenta la situación que se dio en los primeros meses de uso de los AAD. En aquel momento se priorizó por gravedad de la enfermedad el acceso al tratamiento por lo que una mayoría de pacientes ya se habían tratado en nuestro centro en el momento de iniciar el estudio. Los pacientes restantes fueron priorizados para iniciar tratamiento en las siguientes 24 - 48 horas tras la visita en la consulta de AAD con lo que, en muchos casos, fue imposible realizar la evaluación basal antes del inicio del tratamiento antiviral. Aun así, pensamos que, como grupo de pacientes cirróticos, los pacientes incluidos en el estudio representan de forma adecuada el espectro de la enfermedad hepática avanzada.

Debido a la elevada tasa de curación que se ha alcanzado con los AAD no se ha podido disponer en este estudio de un grupo de pacientes no curados de la infección que hubiera servido de control de sí mismo a lo largo del estudio y con el que comparar a los pacientes curados. En ausencia de este grupo, la presencia del grupo de controles sanos ha sido primordial para conocer el

fenómeno de familiarización con la ejecución de los test. Es probable que este grupo hipotético, mostrara hallazgos similares.

Igualmente, en la presente tesis no se ha podido indagar de forma precisa acerca de la presencia de mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad (bioquímicos, neuroimagen) que hubieran permitido discernir si las causas subyacentes a los cambios observados se deben a la presencia de un mayor o menor grado de neuroinflamación o a inflamación periférica de baja intensidad que se resuelve tras la RVS.

Finalmente, es posible que un mayor tiempo de seguimiento hubiera permitido identificar mayores cambios en los pacientes con cirrosis. Este aspecto pendiente abre un camino que habrá que explorar en el futuro, pero aun así el seguimiento de nuestro estudio se ha extendido más allá del de la mayoría de estudios o ensayos clínicos previos donde el seguimiento se ha limitado a las primeras 12 semanas tras la finalización del tratamiento.

VIII. CONCLUSIONES

1. La infección por el VHC se asocia a un deterioro de la función cognitiva en una proporción importante de los pacientes infectados. En el grupo de pacientes que desarrollan cirrosis, la disfunción cognitiva afecta a un mayor número de pacientes y es más pronunciada, puesto que se afectan más índices cognitivos y con mayor intensidad. Estos hallazgos sugieren un efecto aditivo de la insuficiencia hepática y la disfunción neurológica asociada al VHC.

2. La presencia de deterioro cognitivo basal en los pacientes con VHC se asocia con la existencia de episodios previos de encefalopatía hepática clínicamente manifiesta, comorbilidades como la HTA, niveles elevados de ansiedad en test de cribado y menor nivel de educación.

3. El rendimiento cognitivo en pacientes con infección por VHC se asocia con un peor funcionamiento y del estado de ánimo. Asimismo, se asocia con una disminución de la calidad de vida relacionada con la salud.

4. La erradicación del VHC se asocia a una mejoría del rendimiento cognitivo tanto en pacientes con cirrosis como sin cirrosis. El beneficio, en términos de mejoría cognitiva, es mayor en los pacientes que basalmente presentaban deterioro cognitivo, independientemente del grado de lesión hepática, así como en aquellos pacientes de mayor edad.

5. La erradicación del VHC se asocia, asimismo, a efectos beneficiosos en el funcionamiento, el estado de ánimo y se extiende a la calidad de vida relacionada con la salud.

6. Tras la erradicación del VHC, persiste deterioro cognitivo en un grupo de pacientes. El deterioro cognitivo persistente se asoció a la presencia de HTA, niveles más elevados de ansiedad y específicamente a la presencia de cirrosis.

6.1. Así los pacientes sin cirrosis y sin comorbilidades, tras la erradicación de la infección presentan una situación cognitiva similar a la esperable por su edad y nivel educativo.

6.2. Sin embargo, y a pesar de la mejoría observada, existe un porcentaje de pacientes con cirrosis que continúan presentando deterioro cognitivo a pesar de la eliminación de la replicación viral, al menos en el corto plazo. Es posible que, si mejora la insuficiencia hepática, un seguimiento más prolongado pueda detectar mayores beneficios en esta población de pacientes.

7. La detección en programas de cribado y el tratamiento precoz de la hepatitis C, antes del desarrollo de enfermedad hepática avanzada, pueden ser determinantes en la atenuación del impacto de la infección viral sobre el estado cognitivo de los pacientes.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Blach S, Zeuzem S, Manns M, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: A modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Elsevier Ltd; **2017**; 2(3):161-176.
2. la Rosa Rodríguez G de. Registro Español de Trasplante Hepático. Organización Nacional de Trasplantes. Memoria de resultados. **2013**; .
3. Téllez L, Ibáñez-Samaniego L, Pérez del Villar C, et al. Non-selective beta-blockers impair global circulatory homeostasis and renal function in cirrhotic patients with refractory ascites. *J Hepatol*. Elsevier BV; **2020**; .
4. Yotti R, Ripoll C, Benito Y, et al. Left ventricular systolic function is associated with sympathetic nervous activity and markers of inflammation in cirrhosis. *Hepatology*. John Wiley and Sons Inc.; **2017**; 65(6):2019-2030.
5. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. W.B. Saunders; **2013**; 144(7).
6. Romero-Gómez M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J. Hepatol*. Elsevier B.V.; 2015. p. 437-447.
7. García-Martínez R, Córdoba J. Acute-on-chronic liver failure: The brain. *Curr. Opin. Crit. Care*. *Curr Opin Crit Care*; 2011. p. 177-183.
8. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. **2018**; 69(2):406-460.

9. Garcia-Martinez R, Rovira A, Alonso J, et al. Hepatic encephalopathy is associated with posttransplant cognitive function and brain volume. *Liver Transplant. Liver Transpl*; **2011**; 17(1):38-46.
10. Easl. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*. **2012**; 56(3):671-685.
11. Stracciari A, Mattarozzi K, D'Alessandro R, Baldin E, Guarino M. Cognitive functioning in chronic acquired hepatocerebral degeneration. *Metab Brain Dis*. **2008**; 23(2):155-160.
12. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol. European Association for the Study of the Liver*; **2014**; 61(3):642-659.
13. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WCJ, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. **2000**; 32(5):748-753.
14. Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2008. p. 785-790.
15. Weissenborn K. Minimal/Covert Hepatic Encephalopathy – Impact of Comorbid Conditions. *J Clin Exp Hepatol. Elsevier Ltd*; **2019**; 9(1):109-111.
16. Weissenborn K. Diagnosis of Minimal Hepatic Encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. **2015**; 5:S54-S59.

17. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. *Medicine (Baltimore)*. **2000**; 79(1):47-56.
18. Petta S, Maida M, Macaluso FS, et al. Hepatitis C Virus Infection Is Associated with Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology*. W.B. Saunders; **2016**; 150(1):145-155.e4.
19. Evon DM, Stewart PW, Amador J, et al. A comprehensive assessment of patient reported symptom burden, medical comorbidities, and functional well being in patients initiating direct acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: Results from a large US multi-center observational study. *PLoS One*. **2018**; 13(8):1-26.
20. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC, Owens DK. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology*. John Wiley and Sons Inc.; **1998**; 27(1):209-212.
21. Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet*. **2001**; 358(9275):38-39.
22. Taylor-Robinson SD, Main J, Foster GR, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology*. **2002**; 35(2):433-439.
23. Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, et al. Hepatitis C virus infection

- affects the brain - Evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol.* **2004**; 41(5):845-851.
24. Kramer L, Bauer E, Funk G, et al. Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection. *J Hepatol.* **2002**; 37(3):349-354.
 25. Fontana RJ, Bieliauskas LA, Back-Madruga C, et al. Cognitive function in hepatitis C patients with advanced fibrosis enrolled in the HALT-C trial. *J Hepatol.* **2005**; 43(4):614-622.
 26. Huckans M, Seelye A, Parcel T, et al. The cognitive effects of hepatitis C in the presence and absence of a history of substance use disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* **2009**; 15(1):69-82.
 27. Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* **2002**; 35(2):440-446.
 28. Chiu WC, Tsan YT, Tsai SL, Chang CJ, Wang JD, Chen PC. Hepatitis C viral infection and the risk of dementia. *Eur J Neurol.* Blackwell Publishing Ltd; **2014**; 21(8).
 29. Karaivazoglou K, Assimakopoulos K, Thomopoulos K, et al. Neuropsychological function in Greek patients with chronic hepatitis C. *Liver Int.* **2007**; 27(6):798-805.
 30. Córdoba J, Flavià M, Jacas C, et al. Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol.* **2003**; 39(2):231-238.
 31. Lowry D, Burke T, Galvin Z, et al. Is psychosocial and cognitive dysfunction misattributed to the virus in hepatitis C infection? *Select*

- psychosocial contributors identified. *J Viral Hepat.* **2016**; 23(8):584-595.
32. Abrantes J, Torres DS, Mello CEB de. Patients with hepatitis C infection and normal liver function: An evaluation of cognitive function. *Postgrad Med J.* BMJ Publishing Group; **2013**; 89(1054):433-439.
33. McAndrews MP, Farcnik K, Carlen P, et al. Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. *Hepatology.* **2005**; 41(4):801-808.
34. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am. J. Med.* Elsevier Inc.; 2015. p. 950-955.
35. Adinolfi LE, Nevola R, Lus G, et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: An overview. *World J Gastroenterol.* **2015**; 21(8):2269-2280.
36. Senzolo M, Schiff S, D'Aloiso CM, et al. Neuropsychological alterations in hepatitis c infection: The role of inflammation. *World J Gastroenterol.* **2011**; 17(29):3369-3374.
37. Marsland AL, Petersen KL, Sathanoori R, et al. Interleukin-6 covaries inversely with cognitive performance among middle-aged community volunteers. *Psychosom Med.* **2006**; 68(6):895-903.
38. D'Aloiso CM, Senzolo M, Amodio P, et al. Neurocognitive alterations in patients with HCV infection with and without abnormal transaminases. **2006**; 36(suppl 2):164-165.
39. Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M, et al. Search for Hepatitis C Virus Negative-Strand RNA Sequences and Analysis of Viral Sequences in the

- Central Nervous System: Evidence of Replication. J Virol. American Society for Microbiology; **2002**; 76(2):600-608.
40. Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Identification of Unique Hepatitis C Virus Quasispecies in the Central Nervous System and Comparative Analysis of Internal Translational Efficiency of Brain, Liver, and Serum Variants. J Virol. American Society for Microbiology; **2004**; 78(10):5170-5183.
41. Laskus T, Radkowski M, Bednarska A, et al. Detection and Analysis of Hepatitis C Virus Sequences in Cerebrospinal Fluid. J Virol. **2002**; 76(19):10064-10068.
42. Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C Virus Neuroinvasion: Identification of Infected Cells. J Virol. American Society for Microbiology; **2009**; 83(3):1312-1319.
43. Fletcher NF, Yang JP, Farquhar MJ, et al. Hepatitis C virus infection of neuroepithelioma cell lines. Gastroenterology. Elsevier Inc.; **2010**; 139(4):1365-1374.e2.
44. Fletcher NF, Wilson GK, Murray J, et al. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. Gastroenterology. **2012**; 142(3):634-643.e6.
45. Wilkinson J, Radkowski M, Eschbacher JM, Laskus T. Activation of brain macrophages/microglia cells in hepatitis C infection. Gut. BMJ Publishing Group; **2010**; 59(10):1394-1400.
46. Grover VPB, Pavese N, Koh SB, et al. Cerebral microglial activation in

- patients with hepatitis c: In vivo evidence of neuroinflammation. J Viral Hepat. J Viral Hepat; **2012**; 19(2).
47. Negro F, Forton D, Craxì A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C. Gastroenterology. Elsevier Ltd; **2015**; 149(6):1345-1360.
 48. Weissenborn K, Tillmann HL. HCV encephalopathy – an artefact due to medical care? J Viral Hepat. **2016**; 23(8):580-583.
 49. Constant A, Castera L, Dantzer R, et al. Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: Evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. J Clin Psychiatry. Physicians Postgraduate Press Inc.; **2005**; 66(8):1050-1057.
 50. Masip M, Tuneu L, Pagès N, et al. Prevalence and detection of neuropsychiatric adverse effects during hepatitis C treatment. Int J Clin Pharm. Kluwer Academic Publishers; **2015**; 37(6):1143-1151.
 51. McNutt MD, Liu S, Manatunga A, et al. Neurobehavioral effects of interferon- α in patients with hepatitis-C: Symptom dimensions and responsiveness to paroxetine. Neuropsychopharmacology. Neuropsychopharmacology; **2012**; 37(6):1444-1454.
 52. Miller TR, Weiss JJ, Bräu N, Dieterich DT, Stivala A, Rivera-Mindt M. Greater decline in memory and global neurocognitive function in HIV/hepatitis C co-infected than in hepatitis C mono-infected patients treated with pegylated interferon and ribavirin. J Neurovirol. Taylor and Francis Ltd; **2017**; 23(2):260-272.

53. Cattie JE, Letendre SL, Woods SP, et al. Persistent neurocognitive decline in a clinic sample of hepatitis C virus-infected persons receiving interferon and ribavirin treatment. *J Neurovirol.* Springer New York LLC; **2014**; 20(6):561-570.
54. Pattullo V, McAndrews MP, Damyanovich A, Heathcote EJ. Influence of hepatitis C virus on neurocognitive function in patients free from other risk factors: Validation from therapeutic outcomes. *Liver Int.* **2011**; 31(7):1028-1038.
55. Barbosa MED, Zaninotto AL, Campos Mazo DF de, et al. Hepatitis C virus eradication improves immediate and delayed episodic memory in patients treated with interferon and ribavirin. *BMC Gastroenterol.* BioMed Central Ltd.; **2017**; 17(1).
56. Byrnes V, Miller A, Lowry D, et al. Effects of anti-viral therapy and HCV clearance on cerebral metabolism and cognition. *J Hepatol.* European Association for the Study of the Liver; **2012**; 56(3):549-556.
57. Kleefeld F, Heller S, Ingiliz P, et al. Interferon-free therapy in hepatitis C virus (HCV) monoinfected and HCV/HIV coinfecting patients: effect on cognitive function, fatigue, and mental health. *J Neurovirol.* **2018**; 24(5):557-569.
58. Sun B, Abadjian L, Monto A, Freasier H, Pulliam L. Hepatitis C Virus Cure in Human Immunodeficiency Virus Coinfection Dampens Inflammation and Improves Cognition Through Multiple Mechanisms. *J Infect Dis.* NLM (Medline); **2020**; 222(3):396-406.
59. Kuhn T, Sayegh P, Jones JD, et al. Improvements in brain and behavior

- following eradication of hepatitis C. *J Neurovirol. Journal of NeuroVirology*; **2017**; 23(4):593-602.
60. Marciniewicz E, Podgórski P, Pawłowski T, et al. Evaluation of brain volume alterations in HCV-infected patients after interferon-free therapy: A pilot study. *J Neurol Sci. Elsevier B.V.*; **2019**; 399:36-43.
 61. Bladowska J, Pawłowski T, Fleischer-Stępniewska K, et al. Interferon-free therapy as the cause of white matter tracts and cerebral perfusion recovery in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat. Blackwell Publishing Ltd*; **2019**; 26(6):635-643.
 62. Weinstein AA, Estep JM, Avila L de, et al. Relationships among neurotransmitters, cytokines and cognitive performance for individuals with hepatitis C achieving sustained virologic response: A pilot study. *J Neuroimmunol. Elsevier B.V.*; **2019**; 335.
 63. Volpato S, Montagnese S, Zanetto A, et al. Neuropsychiatric performance and treatment of hepatitis C with direct-acting antivirals: a prospective study. *BMJ Open Gastroenterol. BMJ*; **2017**; 4(1):e000183.
 64. Younossi Z, Henry L. Systematic review: Patient-reported outcomes in chronic hepatitis C - The impact of liver disease and new treatment regimens. *Aliment Pharmacol Ther.* **2015**; 41(6):497-520.
 65. Anderson RT, Baran RW, Erickson P, Revicki DA, Dietz B, Gooch K. Psychometric evaluation of the hepatitis C virus patient-reported outcomes (HCV-PRO) instrument: Validity, responsiveness, and identification of the minimally important difference in a phase 2 clinical trial. *Qual Life Res. Kluwer Academic Publishers*; **2014**; 23(3):877-886.

66. Evon DM, Sarkar S, Amador J, et al. Patient-reported symptoms during and after direct-acting antiviral therapies for chronic hepatitis C: The PROP UP study. *J Hepatol. Elsevier B.V.*; **2019**; 71(3):486-497.
67. Su J, Brook RA, Kleinman NL, Corey-Lisle P. The impact of hepatitis C virus infection on work absence, productivity, and healthcare benefit costs. *Hepatology*. **2010**; 52(2):436-442.
68. Baran RW, Samp JC, Walker DR, et al. Costs and absence of HCV-infected employees by disease stage. *J Med Econ. Taylor and Francis Ltd*; **2015**; 18(9):691-703.
69. Miller ER, McNally S, Wallace J, Schlichthorst M. The ongoing impacts of hepatitis C - A systematic narrative review of the literature. *BMC Public Health. BioMed Central Ltd.*; 2012.
70. Kallman J, O'Neil MM, Larive B, Boparai N, Calabrese L, Younossi ZM. Fatigue and health-related quality of life (HRQL) in chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci*. **2007**; 52(10):2531-2539.
71. Spiegel BMR, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: A systematic review and quantitative assessment. *Hepatology*. 2005. p. 790-800.
72. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology. W.B. Saunders*; **2016**; 150(7):1599-1608.
73. Plas SM Van Der, Hansen BE, Boer JB De, et al. Generic and disease-

- specific health related quality of life of liver patients with various aetiologies: A survey. Qual Life Res. Qual Life Res; **2007**; 16(3):375-388.
74. Solà E, Watson H, Graupera I, et al. Factors related to quality of life in patients with cirrhosis and ascites: Relevance of serum sodium concentration and leg edema. J Hepatol. J Hepatol; **2012**; 57(6):1199-1206.
 75. Les I, Doval E, Flavià M, et al. Quality of life in cirrhosis is related to potentially treatable factors. Eur J Gastroenterol Hepatol. Eur J Gastroenterol Hepatol; **2010**; 22(2):221-227.
 76. Strauss E, Porto-Ferreira FA, Almeida-Neto C de, Teixeira MCD. Altered quality of life in the early stages of chronic hepatitis C is due to the virus itself. Clin Res Hepatol Gastroenterol. Clin Res Hepatol Gastroenterol; **2014**; 38(1):40-45.
 77. Perrillo R, Rothstein KD, Rubin R, et al. Comparison of quality of life, work productivity and medical resource utilization of peginterferon alpha 2 a vs the combination of interferon alpha 2b plus ribavirin as initial treatment in patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat. J Viral Hepat; **2004**; 11(2):157-165.
 78. McHutchison JG, Ware JE, Bayliss MS, et al. The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. J Hepatol. **2001**; 34(1):140-147.
 79. Hassanein T, Cooksley G, Sulkowski M, et al. The impact of peginterferon alfa-2a plus ribavirin combination therapy on health-related quality of life in chronic hepatitis C. J Hepatol. J Hepatol; **2004**; 40(4):675-681.

80. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: A systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infect Dis. BioMed Central Ltd.*; **2015**; 15(1):1-19.
81. Thein HH, Maruff P, Krahn MD, et al. Improved cognitive function as a consequence of hepatitis C virus treatment. *HIV Med. HIV Med*; **2007**; 8(8):520-528.
82. Younossi ZM, Stepanova M, Zeuzem S, et al. Patient-reported outcomes assessment in chronic hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin: The VALENCE study. *J Hepatol. Elsevier*; **2014**; 61(2):228-234.
83. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, et al. Patient-reported outcomes in chronic hepatitis C patients with cirrhosis treated with sofosbuvir-containing regimens. *Hepatology. John Wiley and Sons Inc.*; **2014**; 59(6):2161-2169.
84. Younossi ZM, Stepanova M, Charlton M, et al. Patient-reported outcomes with sofosbuvir and velpatasvir with or without ribavirin for hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis: an exploratory analysis from the randomised, open-label ASTRAL-4 phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol. Elsevier Ltd*; **2016**; 1(2):122-132.
85. Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M, et al. Ribavirin-Free Regimen with Sofosbuvir and Velpatasvir Is Associated with High Efficacy and Improvement of Patient-Reported Outcomes in Patients with Genotypes 2 and 3 Chronic Hepatitis C: Results from Astral-2 and -3 Clinical Trials. *Clin Infect Dis. Oxford University Press*; **2016**; 63(8):1042-1048.
86. Gerber L, Estep M, Stepanova M, Escheik C, Weinstein A, Younossi ZM.

- Effects of Viral Eradication With Ledipasvir and Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, on Measures of Fatigue in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection. Clin Gastroenterol Hepatol. W.B. Saunders; **2016**; 14(1):156-164.e3.
87. Golabi P, Elsheikh E, Karrar A, et al. The levels of monoamine neurotransmitters and measures of mental and emotional health in HCV patients treated with ledipasvir (LDV) and sofosbuvir (SOF) with or without ribavirin (RBV). Med (United States). Lippincott Williams and Wilkins; **2016**; 95(46).
 88. Juanbeltz R, Martínez-Baz I, San Miguel R, Goñi-Esarte S, Cabaesés JM, Castilla J. Impact of successful treatment with directacting antiviral agents on health-related quality of life in chronic hepatitis C patients. PLoS One. Public Library of Science; **2018**; 13(10).
 89. Schulte B, Schmidt CS, Manthey J, et al. Clinical and patient reported outcomes of direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C among patients in opioid agonist treatment: A real-world prospective cohort study. Open Forum Infect Dis. Oxford University Press (OUP); **2020**; 7(8).
 90. Pawlotsky JM, Aghemo A, Back D, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol. Elsevier B.V.; **2015**; 63(1):199-236.
 91. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. Elsevier B.V.; **2018**; 69(1):182-236.
 92. Romero Gómez M, Córdoba J, Jover R, et al. Tablas de normalidad de la

- población española para los tests psicométricos utilizados en el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima. Med Clin (Barc). Ediciones Doyma, S.L.; **2006**; 127(7):246-249.
93. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. J Hepatol. **2001**; 34(5):768-773.
 94. Goldbecker A, Weissenborn K, Shahrezaei GH, et al. Comparison of the most favoured methods for the diagnosis of hepatic encephalopathy in liver transplantation candidates. Gut. Gut; **2013**; 62(10):1497-1504.
 95. Häussinger D, Wettstein M, Kircheis G, Schnitzler A, Timmermann L. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. Hepatology. Hepatology; **2002**; 35(2):357-366.
 96. Romero-Gómez M, Córdoba J, Jover R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. Hepatology. **2007**; 45(4):879-885.
 97. Muriel Deutsch Lezak, Diane B. Howieson, David W. Loring JSF. Neuropsychological Assessment - Muriel Deutsch Lezak, Diane B. Howieson, David W. Loring, Jill S. Fischer - Google Books. Muriel Deutsch Lezak, Diane B. Howieson, Erin D. Bigler and DT, editor. 2004.
 98. Weiss LG, Saklofske DH, Coalson DL, et al. WAIS-IV CLINICAL USE AND INTERPRETATION Edited by SUSAN ENGI RAIFORD.
 99. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatr Scand. Acta Psychiatr Scand; **1983**; 67(6):361-370.

100. Golden J, Conroy RM, O'Dwyer AM. Reliability and validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Beck Depression Inventory (Full and FastScreen scales) in detecting depression in persons with hepatitis C. *J Affect Disord*. *J Affect Disord*; **2007**; 100(1-3):265-269.
101. Jaeger J, Vieta E. Functional outcome and disability in bipolar disorders: Ongoing research and future directions. *Bipolar Disord*. *Bipolar Disord*; 2007. p. 1-2.
102. Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Heal*. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*; **2007**; 3.
103. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (Sf-36): I. conceptual framework and item selection. *Med Care*. *Med Care*; **1992**; 30(6):473-483.
104. Alonso J, Prieto L, Antó JM. The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results. *Med Clin (Barc)*. *Med Clin (Barc)*; **1995**; 104(20):771-776.
105. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut*. *BMJ Publishing Group*; **1999**; 45(2):295-300.
106. Two R, Verjee-Lorenz A, Clayson D, Dalal M, Grotzinger K, Younossi ZM. A methodology for successfully producing global translations of patient reported outcome measures for use in multiple countries. *Value Heal*.

Elsevier Ltd; **2010**; 13(1):128-131.

107. Ferrer M, Córdoba J, Garin O, et al. Validity of the Spanish version of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) as a standard outcome for quality of life assessment. *Liver Transpl.* **2006**; 12(1):95-104.
108. Lens S, Alvarado-Tapias E, Mariño Z, et al. Effects of All-Oral Anti-Viral Therapy on HVPG and Systemic Hemodynamics in Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cirrhosis. *Gastroenterology.* W.B. Saunders; **2017**; 153(5):1273-1283.e1.
109. Lens S, Baiges A, Alvarado E, et al. Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension. *J Hepatol.* Elsevier BV; **2020**; .
110. Bajaj JS, Thacker LR, Heuman DM, et al. The stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* Hepatology; **2013**; 58(3):1122-1132.
111. Duarte-Rojo A, Allampati S, Thacker LR, et al. Diagnosis of covert hepatic encephalopathy: a multi-center study testing the utility of single versus combined testing. *Metab Brain Dis.* Springer New York LLC; **2019**; 34(1):289-295.
112. Morgan MY, Amodio P, Cook NA, et al. Qualifying and quantifying minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* Springer New York LLC; **2016**; 31(6):1217-1229.
113. Rui M De, Montagnese S, Amodio P. Recent developments in the diagnosis and treatment of covert/minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* Taylor and Francis Ltd; **2016**;

10(4):443-450.

114. Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C crónica. MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD SECRETARIA GENERAL DE SANIDAD Y CONSUMO. 2015. Web del Ministerio de Sanidad.
115. Castera L, Yuen Chan HL, Arrese M, et al. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* **2015**; 63(1):237-264.
116. McCrea M, Cordoba J, Vessey G, Blei AT, Randolph C. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol. American Medical Association*; **1996**; 53(8):758-763.
117. Schoenberg MR, Lange RT, Marsh P, Saklofske DH. Premorbid Intelligence. *Encycl Clin Neuropsychol.* Springer New York; 2011. p. 2004-2010.
118. Schretlen DJ, Buffington ALH, Meyer SM, Pearlson GD. The use of word-reading to estimate «premorbid» ability in cognitive domains other than intelligence. *J Int Neuropsychol Soc. J Int Neuropsychol Soc*; **2005**; 11(6):784-787.
119. Petersen RC. Mild cognitive impairment. *Contin. Lifelong Learn. Neurol.* Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 404-418.
120. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: A clinical review. *JAMA - J. Am. Med. Assoc. American*

Medical Association; 2014. p. 2551-2561.

121. Karanfilian BV, Park T, Senatore F. Minimal Hepatic Encephalopathy. Clin. Liver Dis. W.B. Saunders; 2020. p. 209-218.
122. Bieliauskas LA, Back-Madruga C, Lindsay KL, et al. Clinical relevance of cognitive scores in hepatitis C patients with advanced fibrosis. J Clin Exp Neuropsychol. J Clin Exp Neuropsychol; **2006**; 28(8):1346-1361.
123. Verdejo-Garcia A, Garcia-Fernandez G, Dom G. Cognition and addiction. Dialogues Clin Neurosci. Les Laboratoires Seriver; **2019**; 21(3):281-290.
124. Fernández-Serrano MJ, Pérez-García M, Verdejo-García A. What are the specific vs. generalized effects of drugs of abuse on neuropsychological performance? Neurosci. Biobehav. Rev. Neurosci Biobehav Rev; 2011. p. 377-406.
125. Albhaisi SAM, Bajaj JS. Cognitive Function in Liver Transplantation. Curr. Transplant. Reports. Springer; 2020. p. 31-37.
126. Ampuero J, Simón M, Montoliú C, et al. Minimal Hepatic Encephalopathy and Critical Flicker Frequency Are Associated with Survival of Patients with Cirrhosis. Gastroenterology. W.B. Saunders; **2015**; 149(6):1483-1489.
127. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. Curr. Hypertens. Rep. Current Medicine Group LLC 1; 2017.
128. Assuncao N, Sudo FK, Drummond C, Felice FG De, Mattos P. Metabolic syndrome and cognitive decline in the elderly: A systematic review. PLoS

One. Public Library of Science; **2018**; 13(3).

129. Yates KF, Sweat V, Yau PL, Turchiano MM, Convit A. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: A selected review of the literature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2012**; 32(9):2060-2067.
130. Caussy C, Alqiraish MH, Nguyen P, et al. Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis. *Hepatology.* John Wiley and Sons Inc.; **2018**; 67(4):1348-1359.
131. Caussy C, Brissot J, Singh S, et al. Prospective, Same-Day, Direct Comparison of Controlled Attenuation Parameter With the M vs the XL Probe in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Using Magnetic Resonance Imaging–Proton Density Fat Fraction as the Standard. *Clin Gastroenterol Hepatol.* W.B. Saunders; **2020**; 18(8):1842-1850.e6.
132. Park J, Moghaddam B. Impact of anxiety on prefrontal cortex encoding of cognitive flexibility. *Neuroscience.* Elsevier Ltd; 2017. p. 193-202.
133. Eysenck MW, Derakshan N, Santos R, Calvo MG. Anxiety and cognitive performance: Attentional control theory. *Emotion.* Emotion; 2007. p. 336-353.
134. Dell’Osso B, Albert U, Atti AR, et al. Bridging the gap between education and appropriate use of benzodiazepines in psychiatric clinical practice. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* Dove Medical Press Ltd.; 2015. p. 1885-1909.
135. Nader D, Gowing L. Is Long-Term Benzodiazepine Use a Risk Factor for Cognitive Decline? Results of a Systematic Review. *J Addict.* Hindawi Limited; **2020**; 2020:1-10.

136. Goldberg TE, Harvey PD, Wesnes KA, Snyder PJ, Schneider LS. Practice effects due to serial cognitive assessment: Implications for preclinical Alzheimer's disease randomized controlled trials. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit.* Elsevier Inc.; **2015**; 1(1):103-111.
137. Scharfen J, Peters JM, Holling H. Retest effects in cognitive ability tests: A meta-analysis. *Intelligence.* **2018**; 67(July 2017):44-66.
138. Estevis E, Basso MR, Combs D. Effects of practice on the wechsler adult intelligence scale-IV across 3-and 6-month intervals. *Clin Neuropsychol. Psychology Press* ; **2012**; 26(2):239-254.
139. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* *Lancet Neurol*; 2012. p. 1006-1012.
140. M. Tucker A, Stern Y. Cognitive Reserve in Aging. *Curr Alzheimer Res.* *Bentham Science Publishers Ltd.*; **2011**; 8(4):354-360.
141. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. *Hepatology.* **2017**; 65(4):1293-1305.
142. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* *Lancet Publishing Group*; **2019**; 394(10215):2184-2196.
143. Chalasani N, Abdelmalek MF, Garcia-Tsao G, et al. Effects of Belapectin, an Inhibitor of Galectin-3, in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With Cirrhosis and Portal Hypertension. *Gastroenterology.* *W.B. Saunders*; **2020**; 158(5):1334-1345.e5.
144. Dalgard O, Egeland A, Skaug K, Vilimas K, Steen T. Health-Related

Quality of Life in Active Injecting Drug Users with and Without Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*. *Hepatology*; **2004**; 39(1):74-80.

145. Sockalingam S, Abbey SE, Alosaimi F, Novak M. A review of sleep disturbance in hepatitis C. *J. Clin. Gastroenterol. J Clin Gastroenterol*; 2010. p. 38-45.
146. Younossi ZM, Stepanova M, Reddy R, et al. Viral eradication is required for sustained improvement of patient-reported outcomes in patients with hepatitis C. *Liver Int. Blackwell Publishing Ltd*; **2019**; 39(1):54-59.
147. Younossi ZM, Stepanova M, Chan HLY, et al. Patient-reported outcomes in asian patients with chronic hepatitis c treated with ledipasvir and sofosbuvir. *Med (United States). Lippincott Williams and Wilkins*; **2016**; 95(9).
148. Younossi Z, Papatheodoridis G, Cacoub P, et al. The comprehensive outcomes of hepatitis C virus infection: A multi-faceted chronic disease. *J Viral Hepat. 2018*; 25(August):6-14.
149. Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, et al. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. *J Hepatol. European Association for the Study of the Liver*; **2015**; 63(2):337-345.
150. Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P, et al. Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: Results from the ION-1, -2, and -3 clinical trials. *Hepatology. 2015*; 61(6):1798-1808.

151. Younossi ZM, Park H, Gordon SC, et al. CLINICAL Real-World Outcomes of Ledipasvir/Sofosbuvir in Treatment-Naïve Patients With Hepatitis C. **2016**; 22(May):205-211.
152. Tapper EB, Kanwal F, Asrani SK, et al. Patient-reported outcomes in cirrhosis: A scoping review of the literature. *Hepatology*. John Wiley and Sons Inc.; **2018**; 67(6):2375-2383.
153. Plas SM van der, Hansen BE, Boer JB de, et al. Generic and disease-specific health related quality of life in non-cirrhotic, cirrhotic and transplanted liver patients: A cross-sectional study. *BMC Gastroenterol*. *BMC Gastroenterol*; **2003**; 3.
154. Prell T, Dirks M, Arvanitis D, et al. Cerebral patterns of neuropsychological disturbances in hepatitis C patients. *J Neurovirol*. *Journal of NeuroVirology*; **2019**; 25(2):229-238.
155. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, et al. The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments. *Gac Sanit*. **2005**; 19(2):135-150.
156. AJ van der M, M B. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. *J Hepatol*. *J Hepatol*; **2016**; 65(1 Suppl).
157. Donovan DM, Rosengren DB, Downey L, Cox GB, Sloan KL. Attrition prevention with individuals awaiting publicly funded drug treatment. *Addiction*. *Addiction*; **2001**; 96(8):1149-1160.
158. Kmiec J, Suffoletto B. Implementations of a text-message intervention to increase linkage from the emergency department to outpatient treatment for substance use disorders. *J Subst Abuse Treat*. Elsevier Inc.; **2019**; 100:39-44.

X. LISTADO DE ABREVIATURAS

AAD: antivirales de acción directa.

ADVP: adicto a drogas por vía parenteral.

ANOVA: análisis de la varianza.

ALT: alanina aminotransferasa.

ARN: ácido ribonucleico.

AST: aspartato aminotransferasa.

At: atención.

BHE: barrera hematoencefálica.

CAP: *Controlled attenuation parameter.*

Cho/Cr: ratio colina/creatinina.

CI: cociente intelectual.

CLDQ: *Chronic liver disease questionnaire.*

CLDQ-VHC: *Chronic liver disease questionnaire for hepatitis C virus.*

CMSP: células mononucleares de sangre periférica.

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

d: delta de Cohen

DE: desviación estándar.

DM2: diabetes mellitus tipo 2.

DMCI: diferencia mínima clínicamente importante.

EH: encefalopatía hepática.

EHM: encefalopatía hepática mínima.

FA: fosfatasa alcalina.

FCP: frecuencia crítica del parpadeo.

FE: función ejecutiva.

FM: función motora.

FV: función visuoespacial.

GGT: gamma glutamil transpeptidasa.

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

IFN: interferón.

IL: interleuquina.

HADS: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión

HTA: hipertensión arterial.

IMC: índice de masa corporal.

INR: *international normalized ratio*.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

MA: memoria y aprendizaje.

MELD: model for end-stage liver disease.

MRS: resonancia magnética espectroscópica.

MT: memoria de trabajo.

NAA/Cr: ratio N-acetilaspartato/creatinina.

OR: *odds ratio*.

ORL: otorrinolaringología.

PHES: *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score*.

RCG: rendimiento cognitivo global.

RM: resonancia magnética.

RVS: respuesta viral sostenida.

SF-36: short-form 36 health survey.

SNC: sistema nervioso central.

TAS: trastorno por abuso de sustancias.

TC: tomografía computarizada.

TCN: test de conexión numérica.

TSH: tirotropina.

VCM: volumen corpuscular medio.

VHC: virus de la hepatitis C.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

VP: velocidad de procesamiento.

WAIS-IV: escala de inteligencia de adultos de Wechsler en su 4ª edición.

WMS-III: escala de memoria de Wechsler en su 3ª edición.

XI. RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS

RELACIÓN DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de selección.

Tabla 2. Pruebas neuropsicológicas empleadas.

Tabla 3. Esquema del estudio.

Tabla 4. Conocimiento de la situación virológica (infección activa / RVS).

Tabla 5. Características demográficas y clínicas basales.

Tabla 6. Características bioquímicas y elastográficas basales.

Tabla 7. Características de la enfermedad hepática en pacientes con cirrosis.

Tabla 8. Esquema de tratamiento antiviral recibido y resultado.

Tabla 9. Bondad del emparejamiento con los controles.

Tabla 10. Frecuencia de dominios cognitivos alterados (puntuación T menor de 40 puntos) en la evaluación basal.

Tabla 11. Coeficientes de correlación entre el rendimiento cognitivo global y la escala de funcionamiento FAST, las escalas HADS y las escalas de CVRS durante el estudio.

Tabla 12. Puntuación de las escalas de CVRS en la visita basal.

Tabla 13. Puntuación en las escalas de CVRS según la presencia de cirrosis descompensada.

Tabla 14. Puntuación de las escalas de CVRS en la visita de 48 semanas.

Tabla 15. Características de los pacientes en función de la persistencia de deterioro cognitivo en la evaluación final.

RELACIÓN DE FIGURAS

Figura 1. Esquema general del espectro de la enfermedad hepática producida por el VHC. Se muestra la evolución del rendimiento cognitivo que presentan algunos pacientes y los factores que lo condicionan en las distintas fases de la enfermedad.

Figura 2. Sub-pruebas que componen la prueba PHES.

Figura 3. Flujo de pacientes mono-infectados por el VHC incluidos en el estudio.

Figura 4. Índices cognitivos en la visita basal.

Figura 5. Evolución de las puntuaciones T en cada evaluación.

Figura 6. Porcentaje de cambio del rendimiento cognitivo global en función del grado de lesión hepática y de la presencia de deterioro cognitivo basal.

Figura 7. Puntuación de los distintos índices cognitivos en función del grado de lesión hepática en semana 48.

Figura 8. Evolución de la puntuación en la escala HADS - ansiedad (panel A) y depresión (panel B) y en la escala FAST de funcionamiento (panel C).

Figura 9. Evolución de la puntuación de las escalas de vida durante el estudio.

XII. GLOSARIO DE TÉRMINOS

Atención: capacidad de seleccionar, dirigir y mantener un nivel de activación adecuado para procesar la información externa o interna relevante.

Cociente intelectual: es un estimador de la inteligencia que se calcula en base al resultado de una batería de test estandarizados. Representa la habilidad que el individuo tiene para razonar, planificar, aprender, resolver problemas y pensar de forma abstracta.

Cociente intelectual pre-mórbido: es un estimador de la inteligencia que permite aproximarse a la situación basal del paciente antes del desarrollo de una alteración del funcionamiento cognitivo.

Deterioro cognitivo leve: se refiere a a la situación intermedia entre el deterioro normal asociado al envejecimiento y la demencia.

Función ejecutiva: conjunto de habilidades de alto orden que permiten al individuo anticiparse, fijarse objetivos, desarrollar planes, regular las operaciones mentales y comenzar o inhibir las tareas para desarrollarlas de la manera más eficiente. Está vinculada al funcionamiento del lóbulo frontal (corteza prefrontal).

Función motora: se refiere a la capacidad para aprender y mantener una adecuada coordinación y control del movimiento. Está relacionada con la función visuoespacial y con la función ejecutiva.

Función visuoespacial: habilidad encargada de planificar movimiento mediante la creación y manipulación de imágenes. Combina la actividad perceptual con la motora y espacial. Involucra la interacción entre funciones occipitales, frontales y parietales.

Memoria de trabajo: es la capacidad de manipulación temporal de información mientras realizamos otra actividad cognitiva como la comprensión

del lenguaje, el aprendizaje de nuevas tareas o el razonamiento. Está relacionada estrechamente con la función ejecutiva.

Memoria y aprendizaje: se refiere la capacidad del paciente de adquirir nueva información, almacenarla y consolidarla para posteriormente evocarla tras un intervalo de tiempo durante el que la atención del paciente se ha enfocado en otra tarea.

Rendimiento cognitivo global: se refiere a la capacidad que un individuo presenta teniendo en cuenta el óptimo desarrollo de sus funciones cognitivas y ejecutivas.

Velocidad de procesamiento: tiempo que el individuo tarda en percibir un estímulo, comprender la información y formular una respuesta.

XIII. ANEXOS

ANEXO 1. Financiación obtenida para el desarrollo de la tesis.

Becas.

Parte de este proyecto se ha realizado gracias a un contrato de investigación Río-Hortega (CM14/0023) del Instituto de Salud Carlos III concedido a Luis Ibáñez Samaniego para el periodo 2015-2016.

Financiación externa competitiva.

El presente estudio recibió financiación a través de la iniciativa “Fellowship Programme” de Gilead en su tercera convocatoria (2015) para Proyectos de Investigación en VIH, Hepatitis y Hemato-Oncología, con número de expediente GLD15/00226. El proceso de evaluación fue realizado de forma anónima por evaluadores internacionales independientes y por investigadores del Instituto de Salud Carlos III.

ANEXO 2. Comunicaciones y publicaciones relacionadas con el tema de investigación.

Durante el periodo de realización de esta Tesis Doctoral he participado en las siguientes comunicaciones y publicaciones relacionadas con el tema de investigación.

Comunicaciones a congresos internacionales.

- 1) Comunicación oral (internacional): **Ibáñez-Samaniego L**, Cabrero L, García-Mulas S, Navarrete C, Ahumada A; Márquez L; Pérez MD; Rincón D; Rapado M, Bañares R, García-Martínez R. *Cognitive function following hepatitis C eradication in patients treated with direct antiviral agents: Results from a population-based study*. 17th International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Symposium. 2017. Delhi. India.
- 2) Póster (internacional): **Luis Ibáñez-Samaniego**, Lucia Cabrero, Cristina Navarrete, Seila García, Adriana Maria Ahumada Jimenez, Laura Marquez, María Dolores Perez, Diego Rincon, Marta Rapado, Rafael Bañares Cañizares, Rita Garcia Martinez. *Cognitive function following hepatitis C eradication in patients treated with direct antiviral agents: Results from a population-based study*. The Liver Meeting 2019. Boston. Estado Unidos.

Publicaciones en revistas internacionales.

- 1) Lens S, Baiges A, Alvarado E, Llop E, Martínez J, Fortea JI, **Ibañez L**, Mariño Z, Rodríguez-Tajes S, Gallego A, Bañares R, Puente Á, Albillos A, Calleja JL, Torras X, Hernández-Gea V, Bosch J, Villanueva C, García-Pagán JC, Forns X. *Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension*. Journal of Hepatology. 2020 73(6):1415-1424. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.050
- 2) Díez C, Berenguer J, **Ibañez-Samaniego L**, Llop E, Pérez-Latorre L, Catalina MV, Hontañón V, Jiménez-Sousa MA, Aldámiz-Echevarría T, Martínez J, Calleja JL, Albillos A, Bellón JM, Resino S, González-García J, Bañares R. *Persistence of clinically significant portal hypertension after eradication of HCV in patients with advanced cirrhosis*. Clinical Infectious Diseases. 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa502
- 3) Molina-Carrión S, Brochado-Kith Ó, González-García J, Berenguer J, Díez C, Llop E, Hontañón V, **Ibañez-Samaniego L**, Montes ML, Resino S, Fernández-Rodríguez A, Jiménez-Sousa MÁ. *Telomere Length Increase in HIV/HCV-Coinfected Patients with Cirrhosis after HCV Eradication with Direct-Acting Antivirals*. Journal of Clinical Medicine. 2020. 28;9(8):2407. DOI: 10.3390/jcm9082407

ANEXO 3. Hoja de información al paciente y consentimiento informado.

TITULO: EVOLUCION COGNITIVA Y CALIDAD DE VIDA TRAS LA ERRADICACION DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C.

CODIGO DEL PROMOTOR: ECOVIC

PROMOTOR: DR RAFAEL BAÑARES CAÑIZARES

INVESTIGADOR PRINCIPAL: DRA RITA GARCIA MARTINEZ

CENTRO: HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑON.

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar a las personas que considere oportuno.

PARTICIPACION VOLUNTARIA

Le invitamos a participar en este estudio clínico que investiga los beneficios de la posible curación del virus de la hepatitis C. Antes de firmar el consentimiento informado por favor lea el presente documento que le informa de los objetivos, tipo de tratamiento, beneficios y posibles riesgos y efectos secundarios del tratamiento.

Tenga en cuenta que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar, abandonar el estudio en cualquier momento, retirar el consentimiento informado sin que ello interfiera en la relación con su médico o le cause perjuicio alguno.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) causa una inflamación crónica del hígado (hepatitis crónica) y que puede ocasionar fibrosis e insuficiencia hepática (cirrosis). A medida que avanza la inflamación del hígado y la insuficiencia hepática, se produce también una afectación de otros órganos que incluyen el riñón, el corazón y el cerebro.

En el caso del cerebro, este puede verse afectado por distintos mecanismos. Así, se sabe que la infección del VHC aun sin insuficiencia hepática causa alteraciones neurológicas como son alteraciones de la memoria, atención y de la

función ejecutiva. Asimismo se sabe que la infección por el VHC puede causar también disminución de la calidad de vida y de la autonomía de las personas.

Por otra parte, la insuficiencia hepática (debida al VHC o a cualquier otra razón) puede ser causa de alteraciones neurológicas independientes de aquellas asociadas propiamente a la infección. Estas alteraciones se conocen como *encefalopatía hepática* y se caracterizan por alteraciones neuropsiquiátricas diversas que engloban alteraciones motoras, visuoespaciales, visuoconstructivas, visuoespaciales, alteraciones de la función ejecutiva, de la memoria y de la atención. Estas alteraciones pueden no ser evidentes, pero pueden ser detectables utilizando técnicas precisas.

Actualmente se dispone de diversos fármacos que pueden erradicar el VHC lo que significa la curación de la infección. Se considera que la infección está curada cuando no es posible detectar el virus a las 12 semanas tras la finalización del tratamiento. Sin embargo, no se conoce bien cuál es el beneficio sobre la fibrosis y sobre la insuficiencia hepática. Se sabe que la curación puede revertir la fibrosis, pero no se conoce bien el beneficio sobre la insuficiencia hepática y sus complicaciones. De igual manera, no se conoce bien cuál es el efecto de la erradicación del virus sobre las alteraciones neurocognitivas de una persona con infección por VHC sobre todo si ya existía insuficiencia hepática antes del inicio del tratamiento.

El objetivo de este estudio es conocer cuál es la evolución de la función neuropsicológica y el impacto sobre la calidad de vida de la erradicación del VHC.

Usted ha sido invitado a participar en este estudio bien porque padece una infección por VHC que va a ser tratada o porque padece una inflamación crónica del hígado de otra causa.

Si usted decide participar en este estudio debe tener en cuenta que se llevará a cabo una evaluación rutinaria de su función hepática junto con una evaluación neuropsicológica y de calidad de vida antes de comenzar el tratamiento para el VHC y de nuevo tras la finalización del mismo, en la semana 12 y 48 tras la finalización del tratamiento.

Así, en cada una de las 3 vistas (basal, 12 semanas y 48 semanas post-tratamiento) se realizará una evaluación clínica y analítica rutinaria. Asimismo se llevará a cabo un estudio de la fibrosis hepática mediante un aparato conocido como "FibroScan" (similar a una ecografía). El estudio neuropsicológico comprende una batería de aproximadamente 15 tests de lápiz y papel que realizará en una entrevista de aproximadamente 90 minutos. Asimismo se le pedirá que responda a unos cuestionarios que permiten conocer el impacto de la infección o de su erradicación en su calidad de vida y autonomía. Se realizará asimismo una evaluación de su estado de ánimo.

BENEFICIOS Y RIESGO DERIVADOS DE SU PARTICIPACION EN EL ESTUDIO

Es posible que su participación en este estudio no conlleve un beneficio para su salud adicional al de la potencial curación del VHC. Si no padece la infección, su

participación servirá para comparar los resultados obtenidos en pacientes curados de la hepatitis C con aquellos obtenidos en pacientes que no se han sometido a ningún tratamiento. La información obtenida en este estudio puede ser muy relevante en cuanto a un mejor conocimiento de los beneficios del tratamiento del VHC. Este mejor conocimiento de la curación del VHC puede contribuir a un mejor manejo de esta infección y de sus complicaciones.

En cuanto a los potenciales riesgos, sepa que la medición de la fibrosis hepática es una prueba no invasiva muy similar a una ecografía que no conlleva riesgos para su salud. La evaluación neuropsicológica y de calidad de vida no conlleva tampoco riesgo alguno para su salud.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la transferencia de datos personales de todas las personas que participen en este estudio cumple estrictamente con lo dispuesto en la Ley 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de los datos personales. De acuerdo con las disposiciones de esta legislación, usted puede ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual debe comunicarse con el médico del estudio.

Los datos recogidos en el estudio se identifican con un código y sólo sus médicos del estudio pueden relacionar estos datos con usted y su historial médico. Por lo tanto, su identidad no será compartida con nadie, excepto para emergencias médicas o requisito legal.

El acceso a la información personal está restringido al médico / colaboradores del estudio, las autoridades sanitarias (Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios), el Comité Ético de Investigación Clínica y el personal autorizado por el promotor. Cuando se requiera acceder a los datos y procedimientos del estudio se mantendrá la confidencialidad de acuerdo a la legislación vigente.

COMPENSACION ECONOMICA

El promotor no ha establecido ninguna compensación económica por su participación en este estudio.

OTRA INFORMACION RELEVANTE

Si usted decide retirar su consentimiento para participar en este estudio, no se añadirán nuevos datos a la base de datos. Las muestras identificables previamente almacenadas serán destruidas para evitar la realización de nuevos análisis.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL SUJETO PARTICIPANTE

Código del Estudio: ECOVIC

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

SI ☐

NO ☐

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE LEGAL

Código del Estudio: ECOVIC

Yo (nombre y apellidos)en calidad
de.....(relación con el participante)
de.....(nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:(nombre
del investigador)

Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

- En mi presencia se ha dado a.....(nombre
del participante) toda la información pertinente adaptada a su nivel de
entendimiento y está de acuerdo en participar. Presto mi conformidad para que
.....(nombre del participante) participe
en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los
datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

SI ☐

NO ☐

Firma del representante:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL ANTE TESTIGOS

Código del Estudio: ECOVIC

Yo.....(nombre y apellidos del testigo)
declaro bajo mi

responsabilidad que(nombre y apellidos del participante)

Ha leído (ó se le ha leído, en el caso en que el paciente no pueda leer), la hoja de información

que se le ha entregado.

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

Ha hablado con:

.....(nombre del investigador)

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

- Ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio en este estudio y da para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

SI ☐

NO ☐

Firma del testigo:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

ANEXO 4. Dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón
Comunidad de Madrid



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Fernando Díaz Otero, Secretario del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio observacional EPA-SP:

Código ECOVIC

TÍTULO: "Evolución cognitiva y calidad de vida tras la erradicación del virus de la hepatitis C"

Protocolo versión 3.0, 5 JULIO 2015. **Hoja de Información al paciente y Consentimiento Informado** versión 1.0 de 06 de mayo de 2015.

Promotor: Dr. Rafael Bañares

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado por el investigador principal:

Dra. Rita García Martínez / Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Y HACE CONSTAR QUE:

1º En la reunión celebrada el día **22 de junio de 2015, acta 08/2015** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 223/2004 y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEIC sea válida.

3º El CEIC-A1, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)

4º La composición actual del CEIC-A1 es la siguiente:

- D. FELIPE ATIENZA FERNÁNDEZ (Cardiología - Presidente)
- D. ANDRÉS JESÚS MUÑOZ MARTÍN (Oncología Médica - Vicepresidente)
- D. FERNANDO DÍAZ OTERO (Neurología – Secretario)
- D. JUAN ANTONIO ANDUEZA LILLO (Medicina Interna)
- Dª. MARÍA LUISA BAEZA OCHOA DE OCÁRIZ (Alergología)
- Dª. DOROTEA BLANCO BRAVO (Pediatría)
- Dª MARÍA DEL CARMEN DE LA CRUZ ARGUEDAS (Unidad de Apoyo a la Investigación)
- D. RAFAEL CARRIÓN GALINDO (Oncología Médica)
- D. CARLOS MANUEL GONZÁLEZ FERNÁNDEZ (Reumatología)
- D. VICENTE DE LAS PEÑAS GIL (Psicología Clínica)
- D. EDUARDO FERNÁNDEZ-CRUZ PÉREZ (Inmunología)
- Dª. MARÍA DEL CARMEN HERAS ESCOBAR (Enfermería)
- Dª. LEONOR MARÍA LAREDO VELASCO (Farmacología Clínica)
- D. IGNACIO MARÍN JIMÉNEZ (Aparato Digestivo)
- Dª. CARMEN MATEO RUIZ (Farmacia Atención Primaria)
- Dª. MARÍA DE LOS ÁNGELES MUÑOZ FERNÁNDEZ (Inmunología)
- Dª. ANA MUR MUR (Farmacia Hospitalaria)
- Dª. MARÍA BEGOÑA QUINTANA VILLAMANDOS (Anestesiología y Reanimación)
- D. JOSÉ MIGUEL RIVAS BUENO (Licenciado en Derecho)

Lo que firmo en Madrid, a 06 de julio de 2015

Fdo.: Dr. Fernando Díaz Otero

